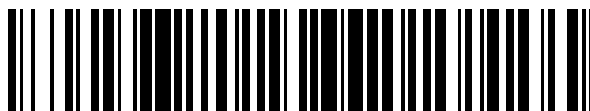


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 899**

51 Int. Cl.:

C07D 237/24 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009 E 09767082 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2303018**

54 Título: **Compuestos de piridazina carboxamida sustituidos como compuestos inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

19.06.2008 US 132505 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.11.2015

73 Titular/es:

**XCOVERY HOLDING COMPANY LLC (100.0%)
501 South Flagler Drive, Suite 501
West Palm Beach, FL 33401, US**

72 Inventor/es:

**LIANG, CONGXIN y
LI, ZHIGANG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 551 899 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridazina carboxamida sustituidos como compuestos inhibidores de cinasas

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de patente de EE.UU. Nº de serie 61/132.505, presentada el 19 de junio de 2008.

Campo técnico de la invención

10 Esta invención se refiere a nuevos derivados de piridazina, sus sales, solvatos, hidratos y polimorfos de los mismos. La invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de esta invención y tales composiciones para uso en métodos para tratar enfermedades y afecciones asociadas con la modulación de proteínas cinasas.

Antecedentes de la invención

15 Las proteínas cinasas son enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo de residuos tirosina, serina y treonina de proteínas. Muchos aspectos de la vida de las células (por ejemplo, crecimiento celular, diferenciación, proliferación, ciclo celular y supervivencia) dependen de las actividades de las proteínas cinasas. Además, la actividad anormal de las proteínas cinasas ha sido relacionada con una multitud de trastornos tales como cáncer e inflamación. Por lo tanto, se ha dirigido un considerable esfuerzo a identificar maneras de modular las actividades de las proteínas cinasas. En particular, se han hecho muchos esfuerzos para identificar moléculas pequeñas que actúen como inhibidores de proteínas cinasas.

20 El proto-oncogén c-Met codifica la tirosina cinasa de receptor Met. El receptor Met es un complejo dimérico glicosilado de 190 kDa compuesto de una cadena alfa de 50 kDa enlazada por disulfuro a una cadena beta de 145 kDa. La cadena alfa se encuentra extracelularmente, mientras que la cadena beta contiene dominios transmembrana y citosólicos. El Met se sintetiza como un precursor, y es escindido proteolíticamente para dar las subunidades alfa y beta maduras. Muestra similitudes estructurales con las semaforinas y plexinas, una familia de ligandos-receptores que está implicada en la interacción célula-célula. El ligando para Met es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un miembro de la familia de factores de dispersión, y tiene alguna homología con el plasminógeno (Longati, P. et al., *Curr. Drug Targets* 2001, 2, 41-55); Trusolino, L. y Comoglio, P. *Nature Rev. Cancer* 2002, 2, 289-300].

30 El Met tiene función en tumorigénesis y metástasis tumoral. La expresión de Met junto con su ligando HGF es transformadora, tumorigénica y metastásica (Jeffers, M. et al., *Oncogene* 1996, 13, 853-856; Michieli, P. et al., *Oncogene* 1999, 18, 5221-5231). El MET está sobreexpresado en un porcentaje significativo de cánceres humanos, y es amplificado durante la transición entre tumores primarios y metástasis. Numerosos estudios han correlacionado la expresión de c-MET y/o HGF/SF con el estado de progresión de enfermedad de diferentes tipos de cáncer (que incluyen cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel y huesos). Además, se ha demostrado que la sobreexpresión de c-MET o HGF se correlaciona con una mala prognosis y resultado de la enfermedad en varios cánceres humanos principales, que incluyen de pulmón, hígado, gástrico y de mama. El c-MET también ha sido implicado directamente en cánceres sin un régimen de tratamiento exitoso, tales como cáncer pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular.

40 Se han identificado mutantes de Met que exhiben una actividad de cinasa aumentada, tanto en formas hereditarias como esporádicas de carcinoma renal papilar (Schmidt, L. et al., *Nat. Genet.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500). Se ha demostrado que el HGF/Met inhibe la anoikis, muerte celular (apóptosis) programada inducida por suspensión, en células de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. La resistencia a la anoikis o supervivencia independiente de anclaje es un sello distintivo de transformación oncogénica de las células epiteliales (Zeng, Q. et al., *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 25203-25208).

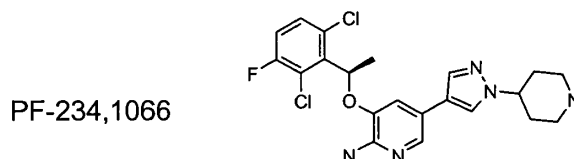
45 Se observa una expresión aumentada de Met/HGF en muchos tumores metastásicos, que incluyen de colon (Fazekas, K. et al., *Clin. Exp. Metastasis* 2000, 18, 639-649), mama (Elliott, B. E. et al., 2002, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 91-102), próstata (Knudsen, B. S. et al., *Urology* 2002, 60, 1113-1117), pulmón (Siegfried, J. M. et al., *Ann. Thorac. Surg.* 1998, 66, 1915-1918), y gástrico (Amemiya, H. et al., *Oncology* 2002, 63, 286-296). La señalización de HGF-Met también ha sido asociada con un riesgo aumentado de aterosclerosis (Yamamoto, Y. et al., *J. Hypertens.* 2001, 19, 1975-1979; Morishita, R. et al., *Endocr. J.* 2002, 49, 273-284) y fibrosis del pulmón aumentada (Crestani, B. et al., *Lab. Invest.* 2002, 82, 1015-1022).

55 La cinasa de linfoma anaplásico (ALK) pertenece la superfamilia de tirosina cinasas de receptor (RTK) de proteínas cinasas. La expresión de ALK en tejidos humanos adultos normales está restringida a células endoteliales, pericitos y células neurales raras. Proteínas de fusión ALK, constitutivamente activas, oncogénicas, se expresan en el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT) debido a translocaciones cromosómicas t2. La ALK también ha sido implicada recientemente como un oncogén en una pequeña fracción de

cánceres de pulmón de células no pequeñas y neuroblastomas (Choi et al, Cancer Res 2008; 68: (13); Webb et al, Expert Rev. Anticancer Ther. 9(3), 331-356, 2009).

Los linfomas anaplásicos de células grandes (ALCLs) son un subtipo de la familia de linfomas no de Hodgkin de alto grado con morfología, inmunofenotipo y pronóstico nítidos. Se ha postulado que los ALCLs surgen de linfocitos T, y, en casos raros, también pueden exhibir un fenotipo de linfocitos B. Además, hay un 40% de casos para los cuales la célula de origen permanece desconocida, y que son clasificados como "nulos". Descrito por primera vez como entidad histológica por Stein et al. en base a la expresión de CD30 (Ki-1), el ALCL se presenta como una enfermedad sistémica que afecta a la piel, el hueso, los tejidos blandos y otros órganos, con o sin la implicación de nodos linfáticos. El ALCL se puede subdividir en al menos dos subtipos, caracterizados por la presencia o ausencia de redistribuciones cromosómicas entre el locus del gen de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) y diversos compañeros de fusión tales como nucleofosmina (NPM). Aproximadamente el 50-60% de los casos de ALCL están asociados con la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35), que genera un gen híbrido que consiste en el dominio intracelular del receptor de tirosina cinasa ALK yuxtapuesto con NPM. La proteína de fusión resultante, NPM-ALK, tiene actividad tirosina cinasa constitutiva, y se ha demostrado que transforma diversos tipos de células hematopoyéticas in vitro y apoya la formación de tumores in vivo. Otros compañeros de fusión ALK menos frecuentes, p.ej., tropomiosina-3 y la cadena pesada de la clatrina, también han sido identificados en el ALCL, así como en el linfoma de células grandes difuso CD30-negativo. A pesar de sutiles diferencias en señalización y en algunas funciones biológicas, todas las fusiones parecen ser transformantes para fibroblastos y células hematopoyéticas. También se han detectado proteínas de fusión ALK en una rara forma de malignidad llamada tumor inflamatorio miofibroblástico. Un análisis extenso del potencial leucomogénico de NPM-ALK en modelos animales ha corroborado adicionalmente la importancia de NPM-ALK y otras redistribuciones de ALK en el desarrollo de ALCL ALK-positivo y otras enfermedades.

Se han reportado 2-amino-piridinas, tales como PF-2341066, como potentes inhibidores de la tirosina cinasa de receptor HGF (c-Met) y ALK (J. G. Christensen, et al. Abstract LB-271, congreso AACR 2006; H. Y. Zou et al. Cancer Res 2007; 67: 4408, descripciones de patente: WO 2004076412, WO 2006021881, WO 2006021886).



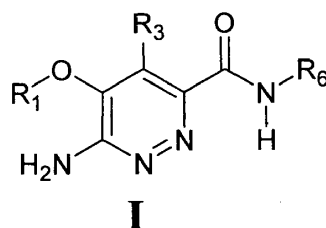
Como hay aún una necesidad no satisfecha de opciones de tratamiento para enfermedades mediadas por cinasas, es deseable crear estrategias nuevas y alternativas para abordar el tratamiento y prevención de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos.

30 Compendio de la invención

La invención se refiere a compuestos derivados de piridazina y composiciones que comprenden los compuestos.

Los compuestos y composiciones que los comprenden son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o síntomas de enfermedades, que incluyen los mediados por o asociados con la actividad de modulación de proteínas cinasas.

35 La presente invención soluciona los problemas expuestos anteriormente proporcionando un compuesto aislado de Fórmula I



o una sal, un hidrato o solvato del mismo; en donde:

R₁ es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z¹ independientes;

40 R₃ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilamino;

R₆ es arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado, en donde R₆ está opcionalmente sustituido por 1-3 grupos, seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, -C(O)NR₇R₈, y Z¹; en donde cada uno puede estar además opcionalmente sustituido;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o R₇ y R₈ junto con el nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo;

5 cada Z¹ es halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂₁, perfluoroalcoxi C₁-C₂₁, 1,2-metilendioxi, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, oxo, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷, donde n es independientemente 0-6 inclusive;

cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo;

10 cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

15 Los compuestos de esta invención, y las composiciones que los comprenden, son útiles para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades moduladas por proteínas cinasas, trastornos o síntomas de los mismos, es decir, trastornos tratados eficazmente por inhibidores de proteínas cinasas, p.ej., c-met, ron, ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK.

20 Se describe además un método para tratar una enfermedad o síntoma de enfermedad en un sujeto necesitado de ello, que incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de cualesquiera fórmulas de la presente memoria, o sal, solvato o hidrato farmacéutico del mismo (o composición del mismo). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser cualquiera de los modulados por una proteína cinasa (p.ej., c-met, ron, ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser, por ejemplo, cáncer o enfermedad o trastorno proliferativo (p.ej., incluyendo los descritos en la presente memoria).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

25 Los términos "mejorar" y "tratar" se usan de manera intercambiable, y ambos significan decrecer, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (p.ej., una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria).

Por "enfermedad" se quiere decir cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, tejido u órgano.

30 Por "marcador" se quiere decir cualquier alteración que está asociada con una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, cualquier proteína o polinucleótido que tiene una alteración en el nivel de expresión o la actividad que está asociada con una enfermedad o trastorno.

35 En esta descripción, "comprende", "que comprende", "que contiene" y "que tiene" y similares pueden tener el significado atribuido a ellos en la ley de patentes de EE.UU., y pueden significar "incluye", "que incluye", y similares; "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente" tiene asimismo el significado atribuido en la ley de patentes de EE UU, y el término es de extremo abierto, permitiendo la presencia de más que lo que se recita, siempre y cuando las características básicas o nuevas de lo que se recita no sean cambiadas por la presencia de más que lo que se recita, pero excluye realizaciones de la técnica anterior.

40 El término "compuesto", como se emplea en la presente memoria, también pretende incluir sales, profármacos y sales de profármacos de un compuesto de las fórmulas de la presente memoria. El término también incluye cualesquiera solvatos, hidratos y polimorfos de cualquiera de los anteriores. La recitación específica de "profármaco", "sal de profármaco", "solvato", "hidrato" o "polimorfo" en ciertos aspectos de la invención descrita en esta solicitud no serán interpretadas como una omisión intencionada de estas formas en otros aspectos de la invención donde el término "compuesto" se use sin recitación de estas otras formas.

45 Una sal de un compuesto de esta invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. Según otra realización preferida, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

50 Como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar, o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto de esta invención. Los profármacos pueden llegar a ser activos solamente tras tal reacción bajo condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas no reaccionadas. Ejemplos de profármacos contemplados en esta invención incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas, ésteres, carbamatos, carbonatos, y análogos de fosfatos. Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal

Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed); véase también Goodman y Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8ª ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs".

5 Como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "resto biohidrolizable" significa un grupo funcional (p.ej., amida, éster, carbamato, carbonato, o análogo de fosfato, que: 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y confiere a ese compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de acción, o comienzo de acción; o bien 2) es en sí mismo biológicamente inactivo pero es convertido in vivo en un compuesto biológicamente activo.

10 Una sal de profármaco es un compuesto formado entre un ácido y un grupo básico del profármaco, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo funcional ácido del profármaco, tal como un grupo funcional carboxilo. En una realización, la sal de profármaco es una sal farmacéuticamente aceptable.

15 Son profármacos y sales de profármacos particularmente favorables los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos son administrados a un mamífero (p.ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más fácilmente en la sangre) o que mejoran la entrega del compuesto parental a un compartimento biológico (p.ej., el cerebro o el sistema nervioso central) en relación a la especie parental. Los profármacos preferidos incluyen derivados donde un grupo que aumenta la solubilidad en agua o el transporte activo a través de la membrana del intestino está adjuntado a la estructura de las fórmulas descritas en la presente memoria. Véase, p.ej., Alexander, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. Design of Prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; págs. 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Suiza, 1991; págs. 113-191; Digenis, G. A. et al. Handbook of Experimental Pharmacology 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; págs. 351-385; Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214.

25 El término "farmacéuticamente aceptable", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del juicio médico sensato, adecuado para el uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y es proporcionado a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, bien directamente o bien indirectamente, un compuesto o un profármaco de un compuesto de esta invención.

30 Los ácidos empleados habitualmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, salicílico, tartárico, bitartárico, ascórbico, maleico, besílico, fumárico, glucónico, glucurónico, fórmico, glutámico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen por tanto sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y sales similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

45 Las bases adecuadas para formar sales farmacéuticamente aceptables con grupos funcionales ácidos de profármacos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o trialquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo; dicitohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alkilaminas inferiores), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N, N, di-alkilo inferior-N-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

55 Como se emplea en la presente memoria, el término "hidrato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se emplea en la presente memoria, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

- Como se emplea en la presente memoria, el término "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo del mismo que puede estar caracterizado por medios físicos tales como, por ejemplo, patrones de difracción en polvo de rayos X o espectroscopía infrarroja. Polimorfos diferentes del mismo compuesto pueden exhibir propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas diferentes. Propiedades físicas diferentes incluyen, pero no se limitan a, estabilidad (p.ej., al calor, la luz o la humedad), compresibilidad y densidad (importantes en formulación y fabricación del producto), higroscopicidad, solubilidad, y velocidades de disolución (que pueden afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (p.ej., oxidación diferencial, de tal modo que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando está comprendida de un polimorfo que cuando está comprendida de otro polimorfo) o características mecánicas (p.ej., los comprimidos se desmenuzan en almacenamiento cuando un polimorfo favorecido cinéticamente se convierte en un polimorfo más estable termodinámicamente) o ambas (p.ej., los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles de romperse en alta humedad). Las diferentes propiedades físicas de los polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, un polimorfo podría ser más proclive a formar solvatos o podría ser más difícil de filtrar o lavar de impurezas que otro, debido a, por ejemplo, la forma o distribución de tamaños de sus partículas.
- El término "sustancialmente exento de otros estereoisómeros", como se emplea en la presente memoria, significa que están presentes menos que 25% de otros estereoisómeros, preferiblemente menos que 10% de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos que 5% de otros estereoisómeros y lo más preferiblemente menos que 2% de otros estereoisómeros, o menos que "X%" de otros estereoisómeros (en donde X es un número entre 0 y 100, inclusive). Los métodos para obtener o sintetizar diastereómeros son bien conocidos en la técnica, y se pueden aplicar como practicables a compuestos finales o a material de partida o compuestos intermedios. Otras realizaciones son aquellas en donde el compuesto es un compuesto aislado. El término "enriquecido enantioméricamente al menos X%", como se emplea en la presente memoria, significa que al menos X% del compuesto es una forma enantiomérica única, en donde X es un número entre 0 y 100, inclusive.
- El término "compuestos estables", como se emplea en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en la presente memoria (p.ej., formulación en productos terapéuticos, compuestos intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, que tratan una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).
- "Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.
- Como se emplea en la presente memoria, el término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.
- Los términos "alc" o "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (inclusive).
- El término "arilalquilo" se refiere a un resto en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo arilo.
- El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 10, preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace. Donde un grupo alqueno está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no esté unido directamente mediante un carbono que lleva un doble enlace.
- El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "alquilendioxo" se refiere a una especie divalente de la estructura -O-R-O-, en la que R representa un alqueno.
- El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 10, preferiblemente 2 a 4, átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace. Donde un grupo alquino está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que tal grupo no esté unido directamente mediante un carbono que lleva un triple enlace.
- El término "alqueno" se refiere a un puente de cadena lineal divalente de 1 a 5 átomos de carbono conectado por enlaces simples (p.ej., $-(CH_2)_x-$, en donde x es 1 a 5), que pueden ser sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo inferiores.
- El término "alquenoileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tienen uno o dos dobles enlaces que está conectado por enlaces simples y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferiores. Son grupos alquenoileno ilustrativos $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ y $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.
- El término "alquinoileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene un triple enlace en el mismo, está conectado por enlaces simples, y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferiores. Son grupos alquinoileno ilustrativos $-C \equiv C-$, $-CH_2-C \equiv C-$, $-CH(CH_3)C \equiv C-$ y $-C \equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquenilo", como se emplean en la presente memoria, incluyen grupos hidrocarbonados, respectivamente, cíclicos, saturados y parcialmente insaturados que tienen 3 a 12 carbonos, preferiblemente 3 a 8 carbonos, y más preferiblemente 3 a 6 carbonos.

5 Los términos "Ar" o "arilo" se refieren a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo sistemas anulares monocíclicos de 6 miembros, bicíclicos de 10 miembros o tricíclicos de 14 miembros) que contienen 6 a 14 átomos de carbono. Grupos arilo ilustrativos incluyen fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.

10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo anular monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) de 5 a 12 átomos de anillo que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, siendo los restantes átomos de anillo C, y, además, teniendo un sistema pi-electrónico completamente conjugado, en donde 0, 1, 2, 3, o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Son ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo el pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, quinazolina, isoquinolina, purina y carbazol.

15 Los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, sistemas anulares monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 12 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar
20 unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema anular.

El término "heterociclilo" se refiere a grupos cíclicos totalmente saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, sistemas anulares monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 12 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Cada anillo del grupo heterociclilo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o
25 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterociclilo puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema anular.

30 El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en cualquier grupo funcional descrito en la presente memoria, p.ej., grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo en cualquier átomo de ese grupo. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, 1,2-metilendioxi, C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, S(O)R¹⁷, S(O)₂R¹⁷, R¹⁶, oxi, C(O)R¹⁶, C(O)(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR¹⁵, (CH₂)_nC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵S(O)₂R¹⁷,
35 donde n es independientemente 0-6 inclusive. Cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆. Cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo o heteroarilo. Cada cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclilo, heteroarilo y alquilo C₁-C₄ en cada R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, OH, alcoxi C₁-C₄, NH₂, alquil-C₁-C₄-amino, dialquil-C₁-C₄-amino, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, o 1,2-metilendioxi.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando está unido a carbono, un N-óxido cuando está unido nitrógeno, y un sulfoxido o sulfona cuando está unido a azufre.

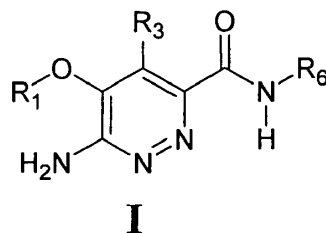
45 El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicililcarbonilo, o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente por sustituyentes.

50 La recitación de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente memoria incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos enumerados. La recitación de una realización para una variable en la presente memoria incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o partes de las mismas.

55 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, y por tanto aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas las tales formas isoméricas de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Los compuestos de esta invención también se pueden representar en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente memoria. Todas las tales formas isoméricas de tales compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en la presente memoria están expresamente incluidas en la presente invención.

Compuestos de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula



o una sal, un hidrato o un solvato del mismo; en donde:

5 R_1 es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z^1 independientes;

R_3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilamino;

10 R_6 es arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado, en donde R_6 está opcionalmente sustituido por 1-3 grupos, seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, $-C(O)NR_7R_8$, y Z^1 ; cada uno de los cuales puede estar además opcionalmente sustituido;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o R_7 y R_8 junto con el nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo;

15 cada Z^1 es halógeno, CN, NO_2 , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)_2OR^{15}$, $NR^{15}R^{16}$, perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 , 1,2-metilendioxi, $C(O)OR^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $OC(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(NR^{15})NR^{15}R^{16}$, $S(O)_2NR^{15}R^{16}$, R^{17} , $C(O)R^{17}$, $NR^{15}C(O)R^{17}$, $S(O)R^{17}$, $S(O)_2R^{17}$, R^{16} , oxo, $C(O)R^{16}$, $C(O)(CH_2)nOH$, $(CH_2)nOR^{15}$, $(CH_2)nC(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}S(O)_2R^{17}$, donde n es independientemente 0-6 inclusive;

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R^{16} es independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo o heteroarilo;

20 cada R^{17} es independientemente cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo o heteroarilo.

25 En una realización, la invención proporciona un compuesto en donde R_6 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo saturado o insaturado, en donde R_6 está sustituido por alquilo o $-C(O)NR_7R_8$. En aún otra realización adicional, R_6 es heterociclilo sustituido, en donde R_6 está sustituido por alquilo C_1-C_4 o alcoxialquilo C_1-C_4 .

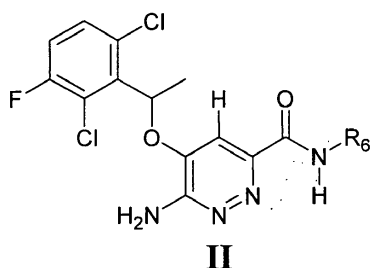
En una realización adicional, R_6 es arilo sustituido, en donde R_6 está sustituido por $-C(O)NR_7R_8$. En otra realización adicional, R_6 es heteroarilo sustituido, en donde R_6 está sustituido por $-C(O)NR_7R_8$.

En una realización, la invención proporciona un compuesto en donde R_1 es arilalquilo opcionalmente sustituido con 1-4 Z^1 independientes.

30 En una realización adicional, cada Z^1 es independientemente halógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto en donde R_3 es H.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:



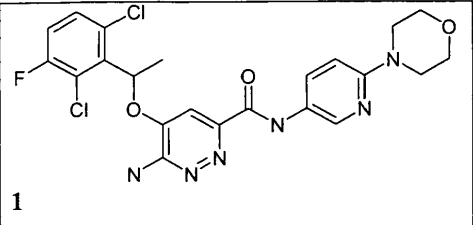
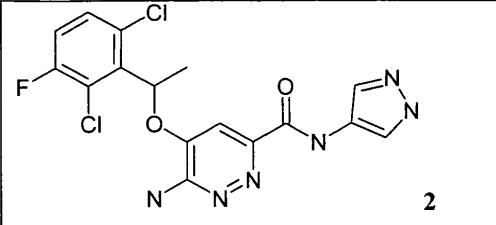
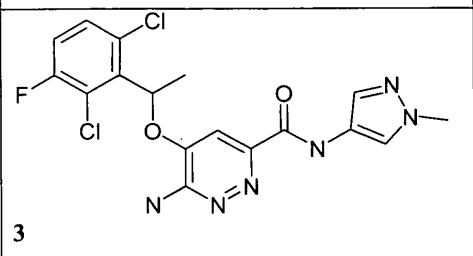
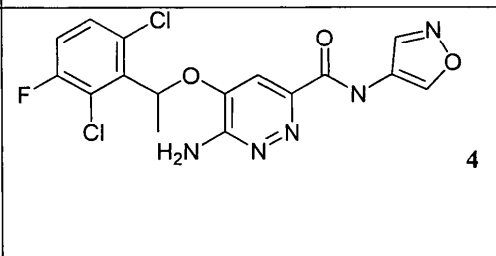
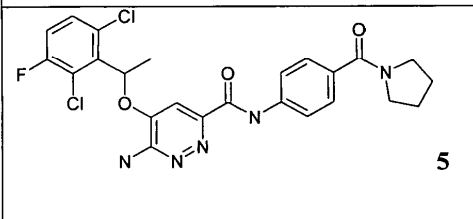
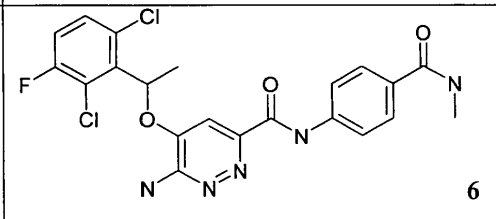
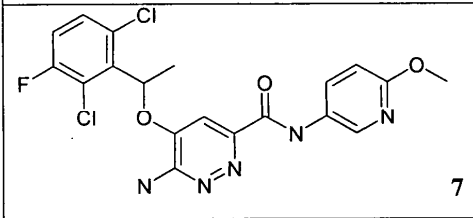
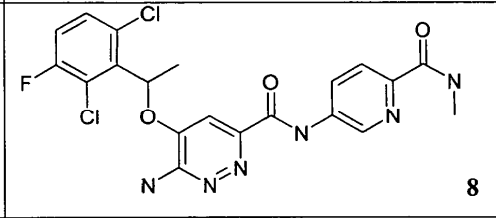
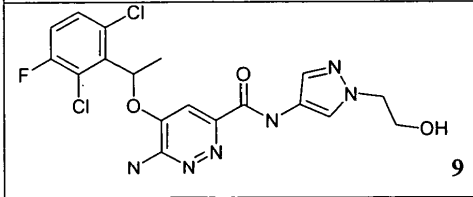
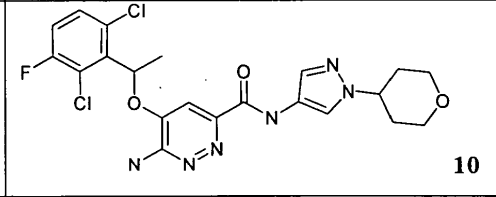
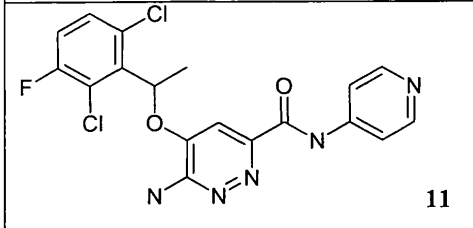
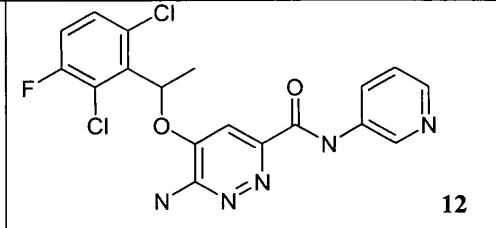
o una sal, un hidrato o un solvato del mismo; en donde:

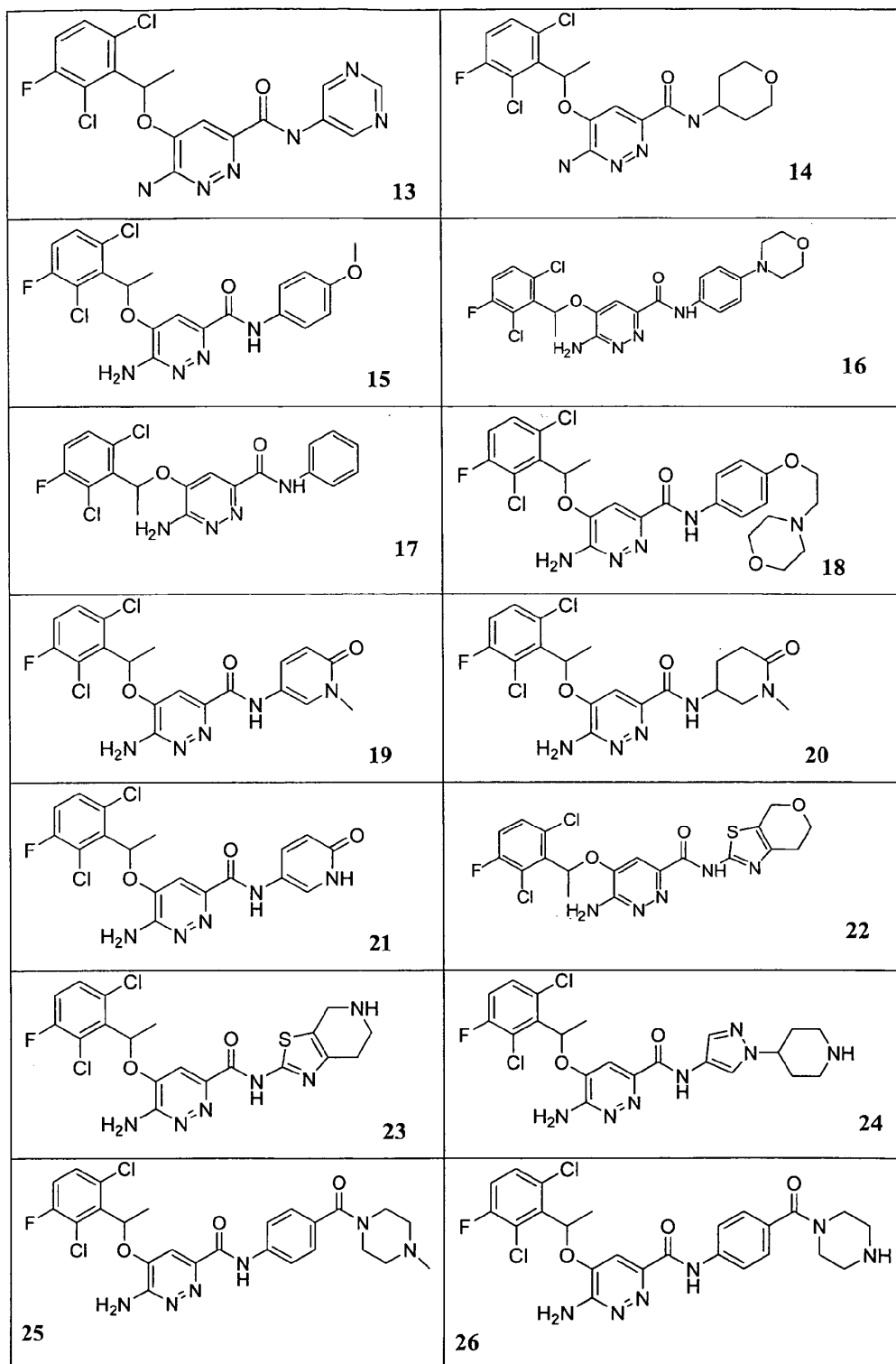
R₆ es opcionalmente arilo sustituido o heteroarilo sustituido o heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, en donde R₆ está opcionalmente sustituido por alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, o -C(O)NR₇R₈; y

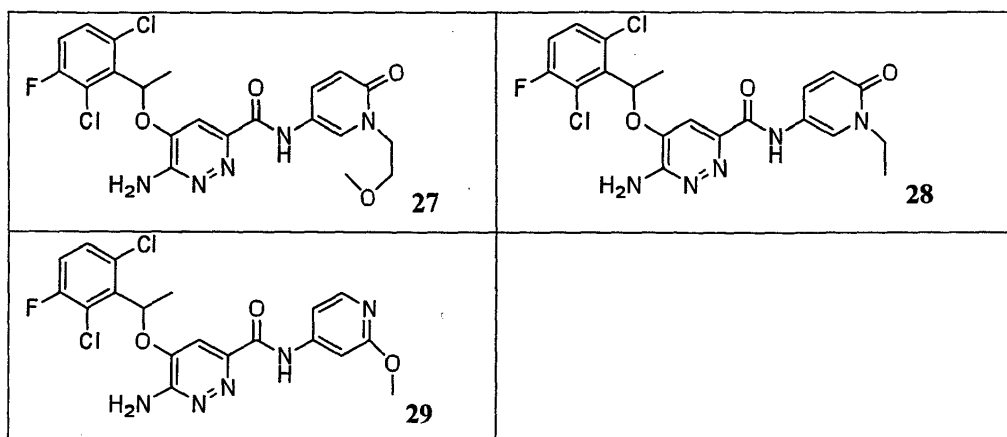
5 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o R₇ y R₈ junto con el nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo;

10 Se representan compuestos representativos de la invención en la Tabla 1. En estos ejemplos la estereoquímica en los átomos de carbono quirales es independientemente *RS*, *R* o *S*. Las estructuras representadas en la presente memoria, incluyendo las estructuras de la Tabla 1, pueden contener ciertos grupos -NH-, -NH₂ (amino) y -OH (hidroxilo) donde el (los) correspondiente(s) átomo(s) de hidrógeno no aparece(n) explícitamente; sin embargo, son para ser leídos como -NH-, -NH₂ o -OH según pueda ser el caso. En ciertas estructuras, está dibujado un enlace parecido a un palito y pretende representar un grupo metilo.

Tabla 1

 <p>1</p>	 <p>2</p>
 <p>3</p>	 <p>4</p>
 <p>5</p>	 <p>6</p>
 <p>7</p>	 <p>8</p>
 <p>9</p>	 <p>10</p>
 <p>11</p>	 <p>12</p>





Se enumeran a continuación compuestos representativos de la invención:

- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]carboxamida (**5**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(N-metilcarbamoil)fenil]carboxamida (**6**);
- 5 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-metoxi(3-piridil)carboxamida (**7**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[6-(N-metilcarbamoil)(3-piridil)carboxamida (**8**);
- 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-piridazin-3-il-N-(piridin-4-il)-carboxamida (**11**);
- 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-piridazin-3-il-N-(piridin-3-il)-carboxamida (**12**);
- 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-piridazin-3-il-N-(pirimidin-5-il)-carboxamida (**13**);
- 10 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico (**14**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridazin-3-il} -N-(4-metoxifenil)carboxamida (**15**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil) etoxi]piridazin-3-il} -N-(4-morfolin-4-ilfenil)carboxamida (**16**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-benzamida (**17**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]carboxamida (**18**);
- 15 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida (**19**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metil-6-oxo(3-piperidil)carboxamida (**20**);
- 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carboxamida (**21**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida (**25**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(piperazinilcarbonil)fenil]carboxamida (**26**);
- 20 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]carboxamida (**27**);
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida (**28**); y
- {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(2-metoxi(4-piridil)carboxamida (**29**).

25 La síntesis de los compuestos de las fórmulas en la presente memoria puede ser efectuada fácilmente por químicos de síntesis de experiencia habitual. Los procedimientos y compuestos intermedios relevantes se describen, por ejemplo, en la presente memoria. Cada una de las patentes, solicitudes de patente y publicaciones, ya sean en revistas tradicionales o estén disponibles sólo en internet, referidas en la presente memoria, se incorpora en su totalidad por referencia.

30 Otras estrategias para sintetizar los compuestos de las fórmulas en la presente memoria pueden ser adaptadas fácilmente a partir de las referencias citadas en la presente memoria. Las variaciones de estos procedimientos y su optimización están dentro de la experiencia del técnico habitual.

Las estrategias específicas y compuestos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas en la presente memoria representan variables que son definidas por la presente memoria proporcionadamente a las definiciones de grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de los compuestos de la presente memoria, ya sean identificadas por el mismo nombre de la variable (p.ej., R¹, R², R, R', X, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para uso en la síntesis de otra estructura de compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la técnica. Métodos adicionales para sintetizar los compuestos de las fórmulas de la presente memoria y sus precursores sintéticos, incluyendo aquellos dentro de rutas no mostradas explícitamente en los esquemas de la presente memoria, están dentro de los medios de químicos de experiencia habitual en la técnica. Se conocen en la técnica métodos para optimizar las condiciones de reacción, si fuera necesario minimizando subproductos competidores. Los métodos descritos en la presente memoria también pueden incluir adicionalmente etapas, bien antes o bien después de las etapas descritas específicamente en la presente memoria, para añadir o retirar grupos protectores adecuados a fin de permitir en última instancia la síntesis de los compuestos de la presente memoria. Además, diversas etapas de síntesis se pueden realizar en una secuencia u orden alterno para dar los compuestos deseados. Se conocen en la técnica transformaciones de química de síntesis y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables, e incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores del mismo.

Los métodos descritos en la presente memoria contemplan convertir compuestos de una fórmula en compuestos de otra fórmula. El proceso de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que se pueden realizar *in situ*, o con aislamiento de compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir hacer reaccionar los compuestos de partida o compuestos intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos en las referencias citadas en la presente memoria. Los compuestos intermedios se pueden usar con o sin purificación (p.ej., filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida, y cromatografía).

Las combinaciones de sustituyentes y variables concebidas por esta invención son sólo las que dan como resultado la formación de compuestos estables.

La invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria, o una sal, solvato, hidrato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable, si fuera aplicable, de dicho compuesto; y un excipiente aceptable. Preferiblemente, una composición de esta invención se formula para uso farmacéutico (una composición farmacéutica), en donde el excipiente es un excipiente farmacéuticamente aceptable. El (los) excipiente(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación, y, en el caso de un excipiente farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para el receptor del mismo en las cantidades usadas típicamente en los medicamentos.

Los excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas de la presente memoria se administra por vía transdérmica (p.ej., usando un parche transdérmico). Otras formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, p.ej., comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y se pueden preparar por cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA (17^a ed. 1985).

Tales métodos preparativos incluyen la etapa de llevar a asociación con la molécula a ser administrada ingredientes tales como el excipiente que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan llevando a asociación uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con excipientes líquidos, liposomas o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y después, si fuera necesario, dar forma al producto.

En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sobrecitos o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una

emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite, o rellenando liposomas y como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la velocidad de absorción del compuesto.

Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de libre fluidez tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo en superficie o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden ser revestidos o marcados, y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos. Se conocen en la técnica métodos para formular tales composiciones de liberación lenta o controlada de ingredientes farmacéuticamente activos, tales como los de la presente memoria y otros compuestos conocidos en la técnica, y se describen en varias patentes de EE.UU. expedidas, algunas de las cuales incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE.UU. Nos. 4.369.172; y 4.842.866, y las referencias citadas en las mismas. Se pueden usar revestimientos para la entrega de los compuestos al intestino (véanse, p.ej., las patentes de EE.UU. Nos. 6.638.534, 5.217.720, y 6.569.457, 6.461.631, 6.528.080, 6.800.663, y las referencias citadas en las mismas). Una útil formulación para los compuestos de esta invención es la forma de gránulos entéricos, de los que la capa entérica comprende succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

En el caso de comprimidos para uso oral, los excipientes que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración tópica incluyen pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, usualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario indicado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden ser almacenadas en un estado seco por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Tales soluciones para inyección pueden estar en la forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean aceites no volátiles, estériles, como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar como soluciones en suero salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica se debe formular con una pomada adecuada que contiene los

- componentes activos suspendidos o disueltos en un excipiente. Los excipientes para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un excipiente. Excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetarílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden aplicar por vía tópica al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También están incluidos en esta invención parches transdérmicos por vía tópica y la administración iontoforética.
- 5 Son derivados y profármacos particularmente favorables los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos son administrados a un mamífero (p.ej., que permiten que un compuesto administrado por vía oral sea absorbido más fácilmente en la sangre) o que mejoran la entrega del compuesto parental a un compartimento biológico (p.ej., el cerebro o el sistema nervioso central) en relación a la especie parental. Los profármacos preferidos incluyen derivados donde un grupo que aumenta la solubilidad en agua o el transporte activo a través de la membrana del intestino está adjuntado a la estructura de las fórmulas descritas en la presente memoria. Véase, p.ej., Alexander, J. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. *Design of Prodrugs*; Elsevier: Amsterdam, 1985; págs. 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. *Journal of Medicinal Chemistry* 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; Harwood Academic Publ.: Suiza, 1991; págs. 113-191; Digenis, G. A. et al. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. *A Textbook of Drug Design and Development*; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; págs. 351-385; Pitman, I. H. *Medicinal Research Reviews* 1981, 1, 189-214.
- 10 La aplicación de los terapéuticos en cuestión puede ser local, para ser administrados en el sitio de interés. Se pueden usar diversas técnicas para proporcionar las composiciones en cuestión en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trocates, proyectiles, gel pluronic, prótesis endovasculares, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que proporcione acceso interno.
- 15 La presente descripción también se refiere a un método para impregnar un dispositivo de liberación de fármacos implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármacos con un compuesto o composición de esta invención. Dispositivos de liberación de fármacos implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímeros biodegradables, cápsulas de polímeros difundibles, no degradables, y obleas de polímeros biodegradables.
- 20 Se describe además un dispositivo médico implantable revestido con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, tal que dicho compuesto es terapéuticamente activo.
- 25 En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra solo o con un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria. Los fármacos que se podrían combinar de manera útil con estos compuestos incluyen otros inhibidores de cinasas y/o otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de las enfermedades y trastornos discutidos anteriormente.
- 30 Tales agentes se describen en detalle en la técnica. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado del cáncer.
- 35 Aún más preferiblemente el segundo agente terapéutico co-formulado con un compuesto de esta invención es un agente útil en el tratamiento de enfermedades/trastornos mediados por c-met, ron, o ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK.
- 40 En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación independientes de un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico que están asociados uno con el otro. El término "asociados uno con el otro", como se emplea en la presente memoria, significa que las formas de dosificación independientes están rellenas juntas o unidas de otro modo una a la otra de tal modo que es fácilmente evidente que se pretende que las formas de dosificación independientes sean comercializadas y administradas juntas (dentro de menos que 24 horas una de otra, consecutivamente o simultáneamente).
- 45 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se emplea en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se trata, prevenir el avance del trastorno que se trata, causar la regresión del trastorno que se trata, o aumentar o mejorar el (los) efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia.
- 50 La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (en base a miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich et al., (1966) *Cancer Chemother Rep* 50: 219. El área superficial corporal puede ser determinada aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, p.ej., *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537. Una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención
- 55

puede oscilar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, más preferiblemente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente 0,1 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg. Las dosis eficaces también variarán, como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la ruta de administración, el sexo, la edad y estado de salud general del paciente, la utilización de excipientes, la posibilidad de co-utilización con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el juicio del médico que realiza el tratamiento.

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente 20% y 100% de la dosificación utilizada normalmente en un régimen de monoterapia usando sólo ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente 70% y 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, p.ej., Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), referencias cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria por referencia.

Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos referidos anteriormente actúe sinérgicamente con los compuestos de esta invención. Cuando esto ocurra, ello permitirá reducir la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o del compuesto de esta invención de la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar efectos secundarios tóxicos bien del segundo agente terapéutico o bien de un compuesto de esta invención, mejoras sinérgicas en eficacia, facilidad de administración o uso mejorada y/o gasto global de preparación o formulación del compuesto reducido.

Métodos de tratamiento

Según otra realización, la invención proporciona compuestos para uso en un método para tratar un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o trastorno o síntoma de los mismos (p.ej., los descritos en la presente memoria). Tales enfermedades son bien conocidas en la técnica y también se describen en la presente memoria.

En un aspecto, el método implica el tratamiento de un trastorno que es mediado por la proteína cinasa, p.ej., c-met, ron.

En ciertas realizaciones, la enfermedad es mediada por las cinasas c-met o ron.

En otra realización, la enfermedad es cáncer o una enfermedad proliferativa.

En aún otra realización, la enfermedad es cáncer de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel y huesos, cáncer gástrico, de mama, pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

En una realización, el método de esta invención se usa para tratar un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad o afección. Tales enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos incluyen, por ejemplo, los modulados por una proteína cinasa (p.ej., c-met, ron, ALK y sus proteínas de fusión tales como EML4-ALK y NPM-ALK). La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser, por ejemplo, cáncer o enfermedad o trastorno proliferativos. La enfermedad o síntoma de enfermedad puede ser cáncer de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel y huesos, cáncer gástrico, de mama, pancreático, glioma y carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Los métodos descritos en la presente memoria incluyen aquellos en donde se identifica el sujeto como necesitado de un tratamiento indicado particular. Identificar un sujeto necesitado de tal tratamiento puede estar en el juicio de un sujeto o un profesional de la salud, y puede ser subjetivo (p.ej. opinión) u objetivo (p.ej. mensurable por un ensayo o método diagnóstico).

En otra realización, la invención proporciona un método para modular la actividad de una proteína cinasa (p.ej. proteína tirosina cinasa, cinasas enumeradas en la presente memoria) en una célula, que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria.

En otra realización, el método anterior comprende la etapa adicional de co-administrar a dicho paciente uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico se puede hacer de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para las indicaciones de la presente memoria. Los agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes para el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos que incluyen por ejemplo agentes anticancerosos, agentes antiproliferativos, agentes antineoplásicos, agentes antitumorales, agentes antineoplásicos inhibidores de sintasa de tipo antimetabolito/timidilato, agentes antineoplásicos de tipo alquilación, agentes antineoplásicos de tipo antibiótico, o cualquier otro agente administrado típicamente como agente primario o adyuvante en protocolos de tratamiento del cáncer (p.ej., antinaúsea, antianemia, etc.), que incluyen, por ejemplo, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno, acetato de megestrol, anastrozol, letrozol, borazol, exemestano, flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona, acetato de goserelina, luprolida, finasterida, herceptina, metotrexato, 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, doxorubicina, daunomicina,

epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomomicina, mitramicina, cisplatino, carboplatino, melfalan, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotefan, vincristina, taxol, taxotere, etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecan, topotecan, una epotiilona, Iressa, Avastin, OSI-774, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de EGF, inhibidores de MEK, inhibidores de VEGF, inhibidores de CDK, inhibidores de Her1 y Her2 y anticuerpos monoclonales.

El término "co-administrado", como se emplea en la presente memoria, significa que el segundo agente terapéutico puede ser administrado junto con un compuesto de esta invención como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como los descritos anteriormente) o como formas de dosificación múltiples, independientes. Alternativamente, el agente adicional puede ser administrado antes de, consecutivamente con, o después de la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el (los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administra(n) por métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico a un sujeto no excluye la administración independiente de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante un curso de tratamiento.

Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas por los expertos en la técnica, y se puede encontrar una guía para la dosificación en patentes y solicitudes de patente publicadas referenciadas en la presente memoria, así como en Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está dentro de la competencia de los técnicos expertos determinar el intervalo óptimo de cantidades eficaces de los segundos agentes terapéuticos.

En una realización de la invención donde se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor que lo que sería su cantidad eficaz donde no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor que lo que sería su cantidad eficaz donde no se administra el compuesto de esta invención. De esta manera, los efectos secundarios indeseados asociados con dosis altas de cualquiera de los agentes pueden ser minimizados. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación regímenes de dosificación mejorados y/o coste de los fármacos reducido) serán evidentes para los expertos en la técnica.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, bien como composición única o bien como formas de dosificación independientes, para el tratamiento o prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma expuestos anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de las fórmulas de la presente memoria para uso en el tratamiento o prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos descritos anteriormente.

En otros aspectos, los métodos descritos en la presente memoria incluyen los que comprenden además monitorizar la respuesta del sujeto a las administraciones del tratamiento. Tal monitorización puede incluir muestreos periódicos de tejidos, fluidos, muestras, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc. del sujeto como marcadores o indicadores del régimen de tratamiento. En otros métodos, el sujeto es cribado previamente o identificado como necesitado de tal tratamiento por evaluación de un marcador o indicador relevante de la idoneidad para tal tratamiento.

Se describe además un método para monitorizar el progreso del tratamiento. El método incluye la etapa de determinar un nivel de marcador diagnóstico (Marcador) (p.ej., cualquier diana o tipo celular descrito en la presente memoria modulado por un compuesto de la presente memoria) o medida diagnóstica (p.ej., cribado, prueba) en un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o síntomas del mismo descritos en la presente memoria, en donde el sujeto ha sido administrado con una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente memoria suficiente para tratar la enfermedad o síntomas de la misma. El nivel de Marcador determinado en el método puede ser comparado con niveles conocidos de Marcador en controles normales sanos o bien en otros pacientes aquejados para establecer el estado de la enfermedad del sujeto. En realizaciones preferidas, se determina un segundo nivel de Marcador en el sujeto en un punto de tiempo más tarde que la determinación del primer nivel, y se comparan los dos niveles para monitorizar el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En ciertas realizaciones preferidas, se determina un nivel de pretratamiento de Marcador en el sujeto antes de empezar el tratamiento según esta invención; este nivel de pretratamiento de Marcador puede ser comparado después con el nivel de Marcador en el sujeto después de que comience el tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones del método, se determina un nivel de Marcador o actividad de Marcador en un sujeto al menos una vez. La comparación de niveles de Marcador, p.ej., con otra medida del nivel de Marcador obtenida previamente o posteriormente del mismo paciente, otro paciente, o un sujeto normal, puede ser útil para determinar si la terapia según la invención está teniendo el efecto deseado, y permitir de este modo un ajuste de los niveles de dosificación según sea apropiado. La determinación de niveles de Marcador se puede realizar usando cualquier método adecuado de ensayo de muestreo/expresión conocido en la técnica o descrito en la presente memoria.

Preferiblemente, primero se retira una muestra de tejido o fluido de un sujeto. Ejemplos de muestras adecuadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o mejilla, y muestras de cabello conteniendo raíces. Otras muestras adecuadas serían conocidas por la persona experta en la técnica. La determinación de niveles de proteínas y/o niveles de mRNA (p.ej., niveles de Marcador) en la muestra se puede realizar usando cualquier técnica adecuada conocida en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, inmunoensayo de enzimas, ELISA, técnicas de radiomarcado/ensayo, métodos de blotting/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real, y similares.

La presente invención también proporciona kits para uso en tratamiento de enfermedades, trastornos, o síntomas de los mismos, que incluyen los descritos en la presente memoria. Estos kits comprenden: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria o una sal del mismo; o un hidrato, solvato del mismo, en donde dicha composición farmacéutica está en un contenedor; y b) instrucciones que describen un método para usar la composición farmacéutica para tratar la enfermedad, trastorno o síntomas de los mismos, que incluyen los descritos en la presente memoria.

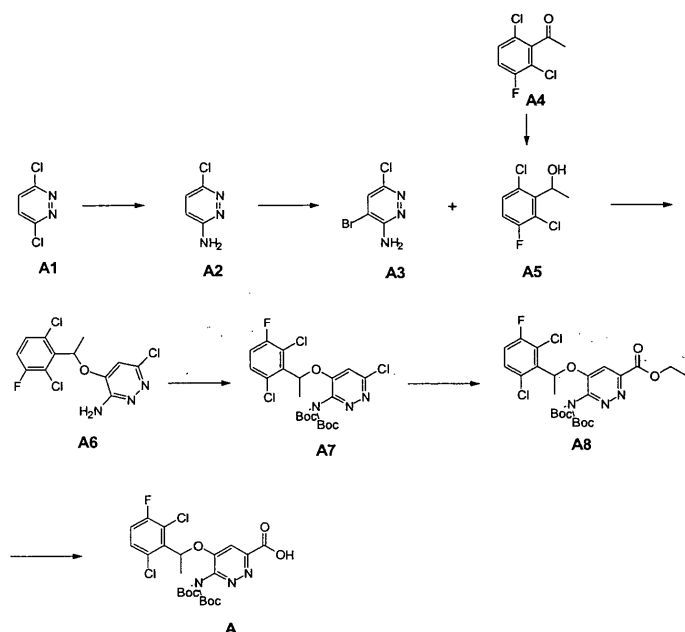
El contenedor puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que pueda contener dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen botellas, botellas contendedoras divididas o de cámaras múltiples, en donde cada división o cámara comprende una dosis única de dicha composición, un paquete de papel dividido en donde cada división comprende una dosis única de dicha composición, o un dispensador que dispensa dosis únicas de dicha composición. El contenedor puede estar en cualquier forma convencional conocida en la técnica, que está hecho de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella o jarra de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener un relleno de comprimidos para su colocación en un contenedor diferente), o un blíster con dosis individuales para extraerlas del paquete por presión según un programa terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo generalmente no se usaría una caja de cartón convencional para contener una suspensión líquida. Es factible que se pueda usar más de un contenedor juntos en un único paquete para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, que a su vez está contenida dentro de una caja. Preferiblemente, el contenedor es un blíster.

El kit puede comprender adicionalmente información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto. Tales ayudas para la memoria incluyen números impresos en cada cámara o división que contiene una dosificación que se corresponde con los días de régimen en que los comprimidos o cápsulas así especificados deben ser ingeridos, o los días de la semana impresos en cada cámara o división, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser evaluados en cuanto a su actividad biológica usando protocolos conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, los descritos en la presente memoria. Ciertos de los compuestos de la presente memoria demuestran atributos inesperadamente superiores (p.ej., inhibición de P450, Met, Ron, etc.; propiedades farmacocinéticas, etc.) que los hacen candidatos superiores como agentes terapéuticos potenciales.

Ejemplos

Síntesis de ácido 5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-6-[(terc-butoxi)-N-[(terc-butil)oxycarbonil]carbonilamino]piridazina-3-carboxílico (**A**)



Etapa 1: Una suspensión de **A1** (400 g, 2,68 mol) en hidróxido de amonio al 25% (3 l) se calentó a 130°C durante 12 h en un tubo sellado. Después de enfriar el tubo hasta 0°C, se filtró la mezcla. El sólido resultante se lavó con agua varias veces y se secó a vacío para proporcionar **A2** (284 g, 82%).

5 Etapa 2: A una disolución de **A2** (284 g, 2,19 mol) en metanol (3,5 l) se añadió NaHCO₃ (368,4 g, 4,38 mol) a temperatura ambiente, seguido de bromo (350 g, 2,19 mol) gota a gota. Después de que la adición estuvo completa, la mezcla se agitó durante 20 h, después se filtró y se lavó mediante metanol varias veces. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en agua (2 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 l×3). La fase orgánica combinada se lavó con tiosulfato de sodio ac. al 10% (2 l), bicarbonato de sodio ac. sat. (2 l) y salmuera (2 l), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=2:1) para proporcionar **A3** (159,8 g, 35%).

10 Etapa 3: A una disolución de **A4** (150 g, 0,72 mol) en metanol (800 ml) enfriada a 0°C, se añadió NaBH₄ (66 g, 1,74 mol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h y se evaporó. Se añadió agua (1 l) al residuo a 0°C, seguido de HCl 3N hasta pH=6. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1 l×2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar **A5** (148,6 g, 98%).

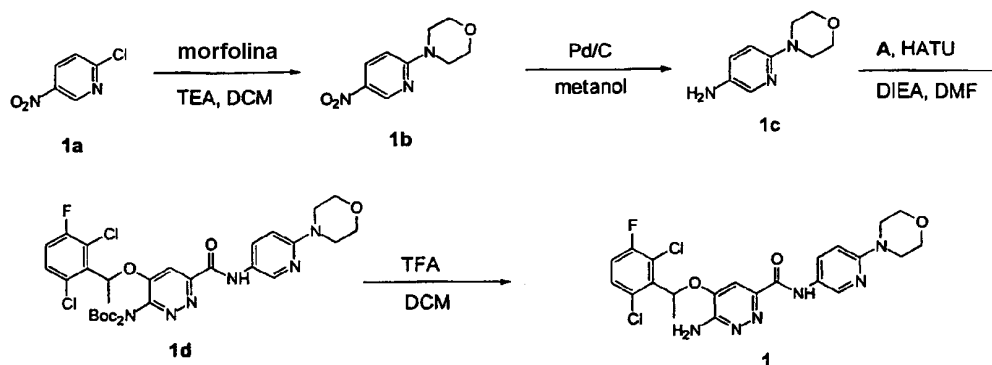
15 Etapa 4: A una disolución de **A5** (147,6 g, 0,71 mol) en THF (3 l) se añadió NaH al 60% (28,4 g, 0,71 mol) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min, después se añadió **A3** (147 g, 0,71 mmol) rápidamente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=4:1) para proporcionar el compuesto intermedio avanzado **A6** (89,3 g, 37,6%).

20 Etapa 5: A una disolución de **A6** (97 g, 0,288 mol) en DMF (1 l) se añadió Boc₂O (113 g, 0,519 mol) y DMAP (7 g, 58 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=10:1) para dar **A7** (136 g, 88%).

25 Etapa 6: Se añadió acetato de sodio (41 g, 0,50 mol) a una disolución de **A7** (136 g, 0,25 mol) en etanol/DMF [(5:1) (1.200 ml)]. La mezcla se desgasificó, después se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (18,63 g, 22,5 mmol). La mezcla resultante se calentó en atmósfera de CO a 90°C durante 1,5 h, después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=1:4) para dar **A8** (141 g, 97%).

Etapa 7: A la disolución de **A8** (141 g, 0,246 mol) en THF (650 ml) se añadió LiOH ac. 1N (390 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante un fin de semana, después se aciduló mediante HCl 2N hasta pH=5, se extrajo con acetato de etilo (300 ml×5). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar **A** (134 g, 99%).

30 Ejemplo 1: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilcarboxamida (**1**) - este compuesto no es parte de la invención



35 Etapa 1: Una mezcla de **1a** (5,0 g, 29,3 mmol), morfolina (12,8 g, 146,6 mmol) y TEA (10 ml) en DCM (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se separaron las dos capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml×2). La capa orgánica combinada se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar **1b** (6,38 g, 98%) como un sólido amarillo.

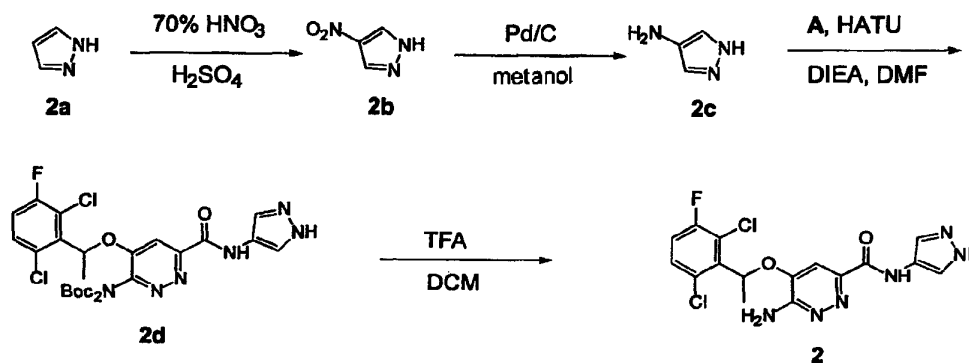
Etapa 2: La mezcla de **1b** (300 mg, 1,36 mmol) y Pd/C (10%, 300 mg) en metanol se hidrogenó en atmósfera a t.a. durante 2,5 h, se filtró y se concentró para dar **1c** (258 mg, 100%).

40 Etapa 3: A una disolución de **A** (200 mg, 0,37 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (209 mg, 0,55 mmol), seguido de DIEA (95 mg, 0,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 30 min, se añadió **1c** (105 mg, 0,55 mmol). Después de ser agitada a t.a. durante 1,5 h, se evaporaron los disolventes y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=1:2) para dar **1d** (185 mg, 71%).

Etapa 4: A una disolución de **1d** (185 mg, 0,26 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (1 ml), la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h, se evaporó y se basificó con Na₂CO₃ sat. hasta pH=9, se extrajo con DCM (5 ml×4). La capa

orgánica combinada se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:metanol=1:2) y se trituró con metanol para dar **1** (54 mg, 40,7%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=9,64 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,23-6,26 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,44-3,48 (m, 4H), 1,89 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 507,0

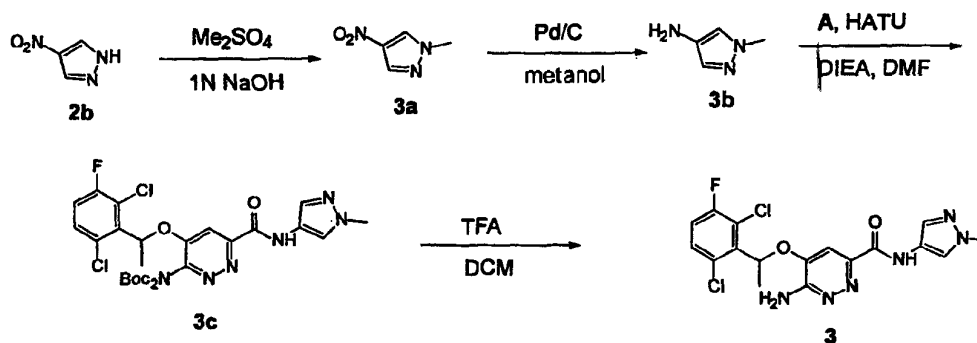
- 5 Ejemplo 2: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-pirazol-4-ilcarboxamida **2** - este compuesto no es parte de la invención



- 10 Etapa 1: Se añadió **2a** (5,0 g, 73,5 mmol) en porciones a H₂SO₄ (35 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40°C, después se añadió gota a gota HNO₃ al 70% (5,06 ml, 80,6 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 55°C. Después la mezcla se calentó a 55°C durante 5 h y se enfrió hasta 0°C. La mezcla se neutralizó con NaOH al 50% y la suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo. El precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se cristalizó desde etanol para dar **2b** (7,1 g, 85,5%)

- 15 Etapa 2: El procedimiento de **2b** a **2** fue similar al de **1b** a **1**, para proporcionar **2** (6,9 mg, el rendimiento de **A** a **2** es 2,6%). ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ=7,87 (d, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,25-6,32 (m, 1H), 1,88 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 411,0.

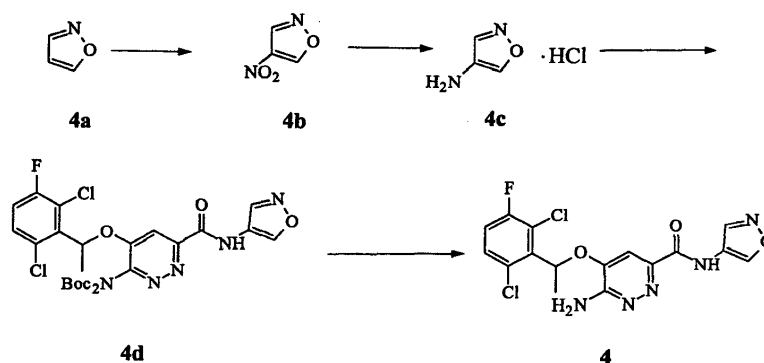
Ejemplo 3: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metilpirazol-4-il)carboxamida **3** - este compuesto no es parte de la invención



- 20 Etapa 1: Se añadió lentamente sulfato de dimetilo (3,33 g, 26,4 mmol) a una disolución agitada de **2b** (1,0 g, 8,85 mmol) en NaOH 1N (10 ml) que había sido calentada hasta 30°C. Después de ser agitada a t.a. durante 3,5 h, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (10 ml×4), se combinó la fase orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con petróleo y se filtró para dar **3a** (0,98 g, 87%) como un sólido blanco.

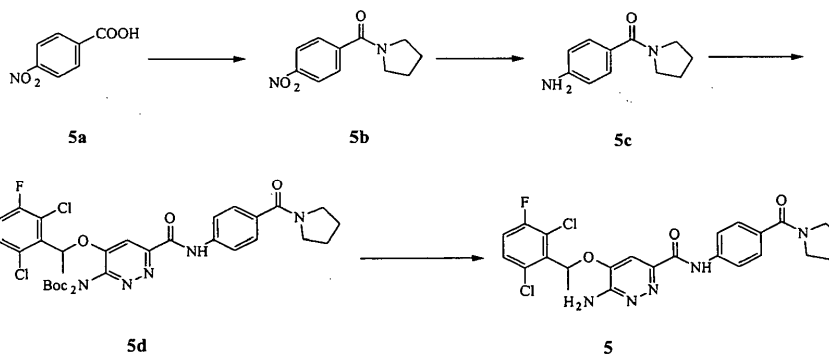
- 25 Etapa 2: El procedimiento de **3a** a **3** fue similar al de **1b** a **1** para proporcionar **3** (133 mg, el rendimiento de **A** a **3** es 42,7%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ=10,76 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,15-6,22 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,81 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 424,9.

Ejemplo 4: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-isoxazol-4-ilcarboxamida **4** - este compuesto no es parte de la invención



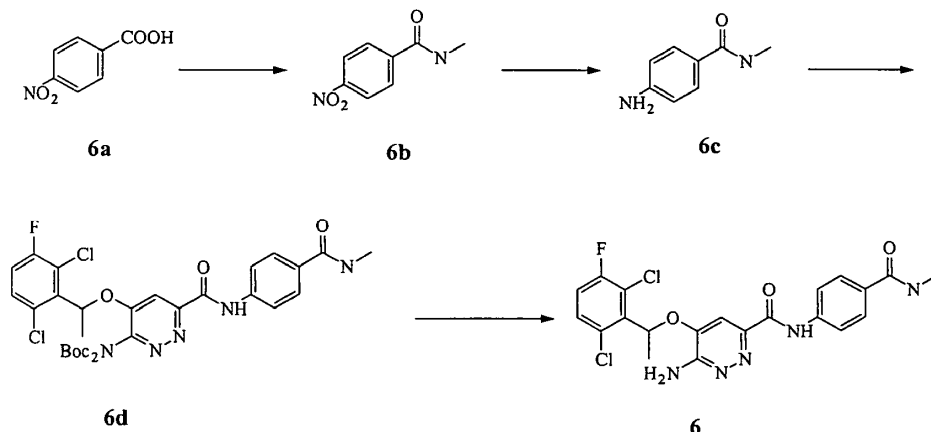
- 5 Etapa 1: A la disolución de **4a** (1 g, 14,5 mmol) en anhídrido trifluoroacético (7 ml, 50,7 mmol) se añadió nitrato de amonio (1,8 g, 22,5 mmol) en 0,3 g cada porción, manteniendo la temperatura de reacción entre 25-30°C. Después de que la adición estuvo completa, la mezcla se vertió en hielo y agua y se extrajo con DCM (15 ml×4). El extracto se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM. El extracto de DCM combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo verdoso. El aceite se trituró mediante hexano (enfriado a 5°C) para proporcionar un sólido que se filtró para proporcionar **4b** (0,72 g, 44%).
- 10 Etapa 2: A una disolución de **4b** (200 mg, 1,75 mmol) en HCl conc. (9 ml) se añadió SnCl₂·2H₂O (1,98 g, 8,77 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h, después se ajustó mediante Na₂CO₃ sat. hasta pH=8~9 y se filtró. La fase acuosa se extrajo con EA (30×4) y el extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se añadieron 50 ml de disolución de HCl/Et₂O al filtrado y se agitó durante 30 min, después se evaporó a sequedad para dar **4c** (125 mg, 59%).
- 15 Etapa 3: La síntesis de **4c** a **4** fue similar a la de **1c** y **1** para proporcionar **4** (99 mg, 44%). 1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ=11,13 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,15-6,21 (m, 1H), 1,80 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 411,9.

Ejemplo 5: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(pirrolidinilcarbonyl)fenil]carboxamida **5**



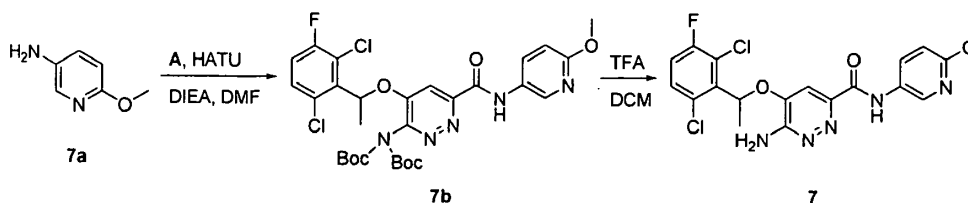
- 20 Etapa 1: A una disolución de **5a** (500 mg, 3 mmol), HATU (1,71 g, 4,5 mmol) y DIEA (1,16 g, 9 mmol) en DMF se añadió pirrolidina (320 mg, 4,5 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a t.a. Después de evaporar, el residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:MeOH=4:1) para dar **5b** (0,52 g, 79%).
- Etapa 2: A una disolución de **5b** (370 mg) en MeOH se añadió Pd/C al 10% (200 mg). La mezcla se hidrogenó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó para dar **5c** (276 mg, 86,5%).
- 25 Etapa 3: La síntesis de **5c** a **5** fue similar a la de **1c** a **1** para proporcionar **5** (54,5 mg, 29%). 1H-NMR (300 MHz, DMSO): δ=10,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,19-6,21 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 7H). LC-MS [M+H]⁺: 518,2.

Ejemplo 6: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il} -N-[4-(N-metilcarbamoil)fenil]carboxamida **6**



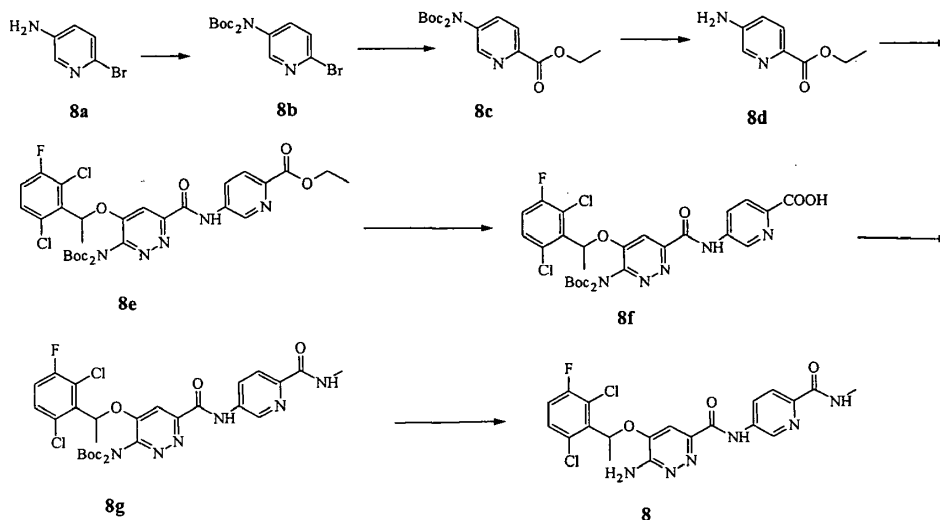
La síntesis de **6a** a **6** fue similar a la de **5a** a **5** para proporcionar **6** (53 mg, 44%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO): δ =10,69 (s, 1H), 8,35-8,39 (m, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,16-6,22 (m, 1H), 2,76 (d, 3H), 1,81 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 478,0.

Ejemplo 7: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-metoxi(3-piridil))carboxamida **7**



La síntesis de **7a** a **7** fue similar a la de **1c** a **1** para proporcionar **7** (75 mg, 33%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ =10,62 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,08-8,13 (dd, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,16-6,22 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,81 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 452,0

Ejemplo 8: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[6-(N-metilcarbamoil)(3-piridil)]carboxamida **8**



Etapa 1: A una disolución de **8a** (1,13 g, 6,5 mmol) y Boc₂O (2,8 g, 12,8 mmol) en DMF (30 ml) se añadió DMAP (159 mg, 1,3 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante una noche y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=1:10) para dar **8b** (1,05 g, 43%).

Etapa 2: Se añadió acetato de sodio (373 mg, 4,55 mol) a una disolución de **8b** (849 mg, 2,276 mol) en etanol/DMF [(5:1) (84 ml)]. La mezcla se desgasificó, después se añadió Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (186 mg, 0,228 mmol). La mezcla resultante se calentó en atmósfera de CO a 90°C durante 1,5 h, después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=10:1) para dar **8c** (0,7 g, 84%).

Etapa 3: A una disolución de **8c** (350 mg, 0,956 mmol) en 5 ml de DCM se añadió TFA (1,1 ml, 14,34 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después se evaporó a sequedad para dar **8d**.

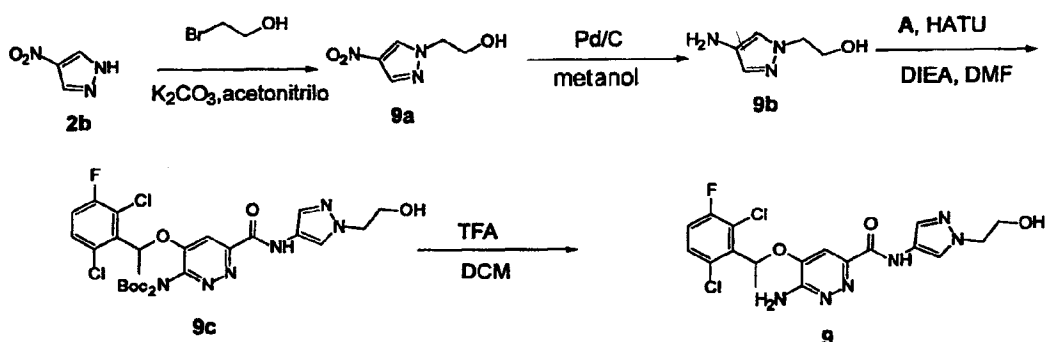
Etapa 4: La síntesis de **8d** a **8e** fue similar a la de **A** a **5d** para proporcionar **8e** (390 mg, 70,3%).

5 Etapa 5: A una disolución de **8e** (390 mg, 0,562 mmol) en 4 ml de THF se añadieron 2 ml de LiOH ac. 1N. La mezcla se agitó durante 3 h a t.a., después se evaporó la mayor parte del disolvente. El residuo se aciduló hasta pH=3-4 y se extrajo con DCM (20 ml×3), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar **8f** (330 mg, 88,2%).

Etapa 6: La síntesis de **8f** a **8g** fue similar a la de **A** a **5d** para proporcionar **8g** (147 mg, 80,3%).

10 Etapa 7: La síntesis de **8g** a **8** fue similar a la de **1d** a **1** para proporcionar **8** (18,5 mg, 18%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ=11,04 (s, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,63-8,67 (m, 1H), 8,46-8,49 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,06 (s, 3H), 6,18-6,22 (m, 1H), 2,77-2,81 (d, 3H), 1,82 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 479,0.

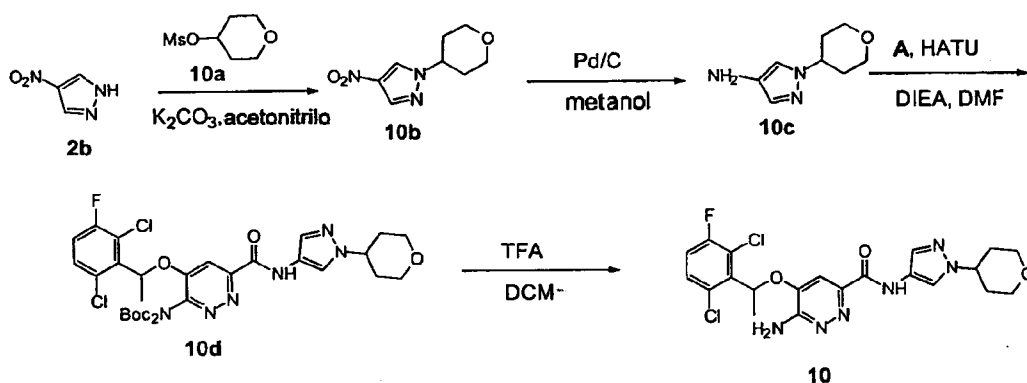
Ejemplo 9: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-hidroxietyl)pirazol-4-il]carboxamida **9** - este compuesto no es parte de la invención



15 Etapa 1: Una disolución de **2b** (0,8 g, 7,08 mmol), 2-bromoetanol (0,97g, 7,76 mmol) y K₂CO₃ (1,46 g, 10,56 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a 60°C durante 6 h, después se evaporó el disolvente y al residuo se añadió agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml×3), se secó con MgSO₄ y se concentró para dar **9a** (1,05 g, 94%) como un sólido blanco.

20 Etapa 2: El procedimiento de **9a** a **9** fue similar al de **1b** a **1** para proporcionar **9** (230 mg, el rendimiento de **A** a **9** es 69%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ=10,77 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,17-6,20 (m, 1H), 4,84 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,66-3,72 (m, 2H), 1,81 (d, 3H). LC-MS [M+H]⁺: 454,9.

Ejemplo 10: N-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahipirán-4-il)pirazol-4-il){6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}carboxamida **10**

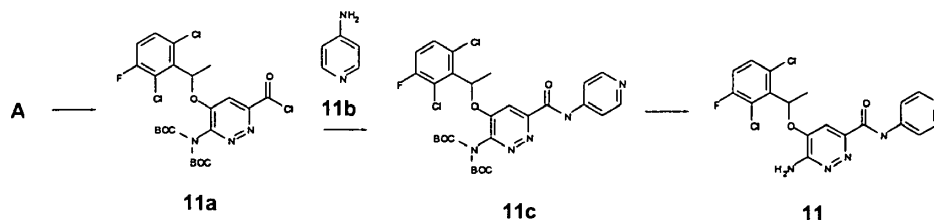


25 Etapa 1: A una disolución de **2b** (1,0 g, 8,85 mmol) en DMF (30 ml) se añadió NaH (60%, 0,71 g, 10,6 mmol) a 0 °C, y se agitó a esa temperatura durante 1 h, después se añadió **10a** (2,23 g, 12,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante un fin de semana, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna para dar **10b** (0,822 g, 55,5%).

30 Etapa 2: El procedimiento de **10a** a **10** fue similar al de **1b** a **1** para proporcionar **10** (18,5 mg, el rendimiento de **A** a **10** es 7,5%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=9,64 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H),

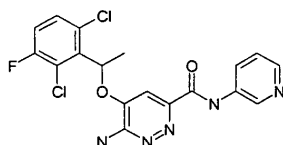
7,06-7,12 (m, 1H), 6,23-6,26 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,28-4,34 (m, 1H), 4,08-4,13 (m, 2H), 3,49-3,57 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 4H), 1,88 (d, 3H). LC-MS $[M+H]^+$: 495,0.

Ejemplo 11: Piridin-4-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluoro-fenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico



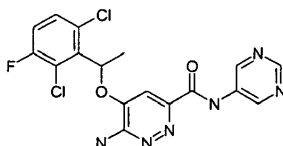
- 5 A una mezcla de **A** (50 mg, 0,092 mmol) y TEA (19 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (23 mg, 0,18 mmol) gota a gota a 0°C. Después de que la adición estuvo completa, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió a la mezcla de **1b** (17 mg, 0,18 mmol) y TEA (46 mg, 0,46 mmol) en DCM (4 ml) gota a gota a 0°C. Después de que la adición estuvo completa, la mezcla se agitó a t.a. durante un fin de semana, después se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de DCM (3 ml) y TFA (1 ml), se agitó a t.a. durante 2 horas y se evaporó. El residuo resultante se basificó mediante Na_2CO_3 ac. sat. hasta pH=8, y se extrajo con acetato de etilo (10 ml \times 5). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC-Prep para dar el compuesto del título (5,1 mg, 13%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =9,94 (s, 1H), 8,52-8,54 (d, 2H), 7,62-7,64 (dd, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,24-6,27 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 1,89-1,92 (d, 3H). LC-MS $[M+H]^+$: 422,0.

- 15 Ejemplo 12: Piridin-3-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico



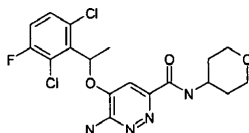
La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 11** (36 mg, 32% para la etapa de acoplamiento final). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =9,85 (s, 1H), 8,79-8,80 (d, 1H), 8,36-8,38 (dd, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,7-7,13 (q, 1H), 6,23-6,29 (q, 1H), 5,41 (s, 2H), 1,89-1,91 (d, 3H). LC-MS $[M+H]^+$: 422,0.

- 20 Ejemplo 13: Pirimidin-5-ilamida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico



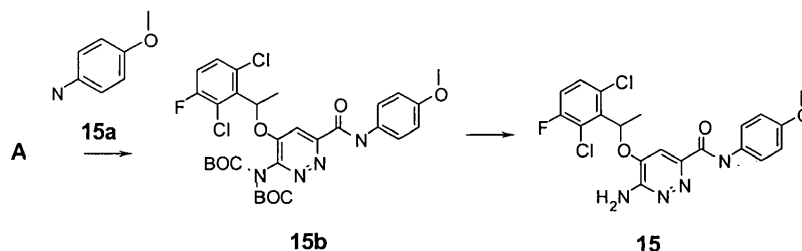
La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 11**. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =9,86 (s, 1H), 9,16 (s, 2H), 8,99 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,08-7,14 (q, 1H), 6,22-6,27 (q, 1H), 5,47 (s, 2H), 1,89-1,92 (d, 1H). LC-MS $[M+H]^+$: 423,0.

- 25 Ejemplo 14: (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)-etoxi]-piridazina-3-carboxílico



La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 11** (1,0 mg, 13% para la etapa final). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =7,30-7,35 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,13-6,19 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,16-4,26 (m, 1H), 3,48-3,78 (m, 2H), 1,83-1,85 (d, 3H), 1,60-1,60 (m, 6H). LC-MS $[M+H]^+$: 429,1.

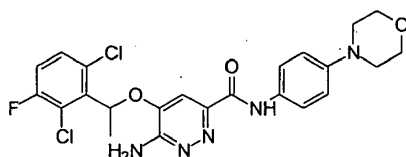
Ejemplo 15: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-metoxifenil)carboxamida



Etapa 1: La mezcla de **A** (300 mg, 0,55 mmol), HATU (313 mg, 0,82 mmol) y DIEA (142 mg, 1,10 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadió **15a** (74 mg, 0,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=1:4) para proporcionar **15b** (196 mg, 55%).

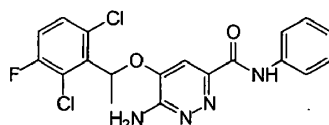
Etapa 2: Se disolvió **15b** (196 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y TFA (1,5 ml), se agitó a t.a. durante 2 horas y se evaporó. El residuo se ajustó mediante Na_2CO_3 sat. a pH=8 y se extrajo con acetato de etilo (10 ml×5). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se trituró con metanol y se filtró para dar **15** (114 mg, 84%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =1,88 (d, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,21-6,29 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 9,69 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450,9.

Ejemplo 16: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-morfolin-4-ilfenil)carboxamida



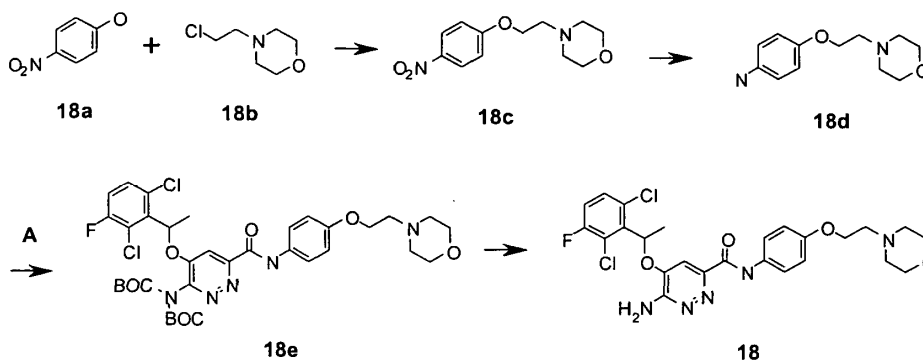
La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 15** (95 mg, 51% para la etapa final). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =1,88 (d, 3H), 3,12 (t, 4H), 3,86 (t, 4H), 5,33 (s, 2H), 6,24-6,26 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 9,68 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505,9.

Ejemplo 17: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-benzamida



La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 15** (50 mg, 32% para la etapa final). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ =1,90 (d, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,23-6,29 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 9,79 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420,9.

Ejemplo 18: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]carboxamida

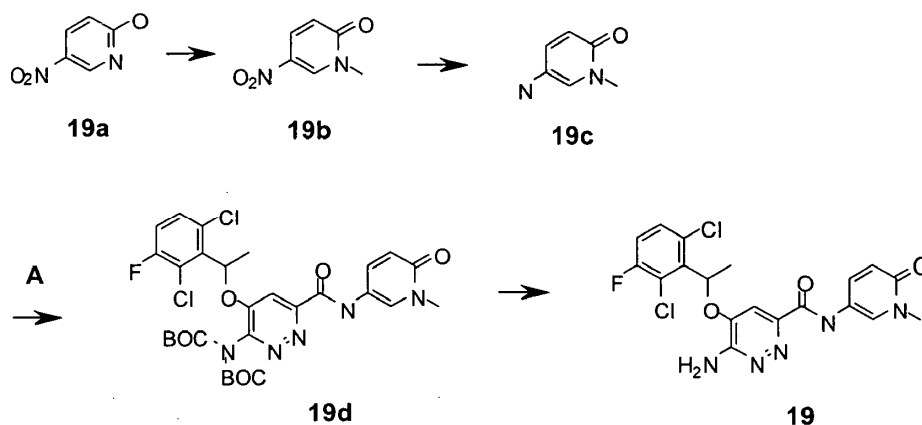


Etapa 1: Una mezcla de **18a** (3,04g, 22 mmol), **18b** (3,72 g, 20 mmol) y K_2CO_3 (2,07g, 60 mmol) en CH_3CN (80 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=1:2) para proporcionar **18c** (4,58 g, 91%).

Etapa 2: A una disolución de **18c** (160 mg, 0,63 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Pd/C al 10% (140 mg). La mezcla se hidrogenó en atmósfera de H₂ durante una noche. El Pd/C se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar **18d** bruto (135 mg, 96%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

5 Etapa 3: El procedimiento de **18d** a **18** fue similar al del Ejemplo 15 (131 mg, 44% de **A**). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=1,89 (d, 3H), 2,57 (t, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,73 (t, 4H), 4,10 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,22-6,28 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 9,69 (s, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 550,0.

Ejemplo 19: 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il)-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida

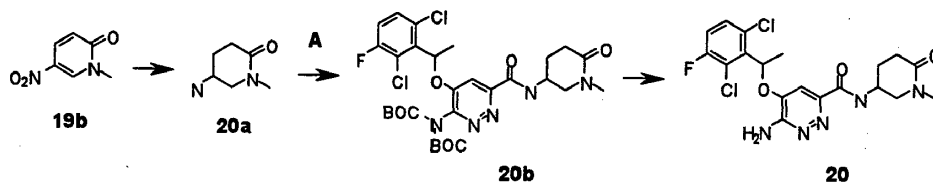


10 Etapa 1: A una disolución de **19a** (1,0 g, 7,14 mmol) en DMF (30 ml) se añadió NaH (0,34 g, 8,57 mmol). La suspensión se agitó a 0°C durante 0,5 h y se añadió CH₃I (1,1 g, 7,86 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la t.a. durante 1 h y se evaporó. Al residuo se añadió NaHCO₃ sat. (5 ml) y agua (5 ml). La suspensión se extrajo con DCM (15 ml) dos veces. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA:PE=1:20) para proporcionar **19b** (693 mg, 63%).

15 Etapa 2: Se añadieron polvo de hierro reductor (129 mg, 2,30 mmol) y HCl 2N (0,07 ml) a una disolución agitada de **19b** (113 mg, 0,33 mmol) en etanol (3 ml) a 0°C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h y se filtró. El sólido marrón se lavó con etanol varias veces. La fase de etanol combinada se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se lavó con Na₂CO₃ ac. 1,5N (20 ml). La mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo (15 ml×3). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar **19c** (205 mg, aprox. 100 %).

20 Etapa 3: El procedimiento de **19c** a **19** fue similar al del Ejemplo 15 (70 mg, 42% de **A**). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=1,89 (d, 3H), 3,57 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,21-6,27 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,26-7,37 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 9,40 (s, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 451,9.

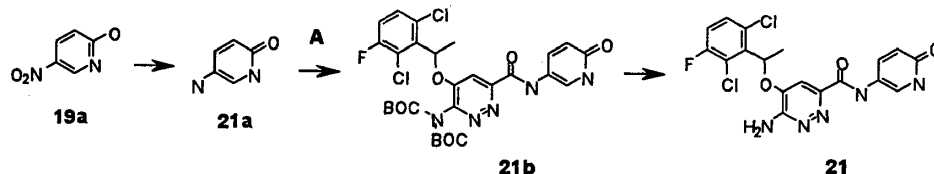
25 Ejemplo 20: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il)-N-(1-metil-6-oxo(3-piperidil)carboxamida



Etapa 1: El procedimiento de **19b** a **20a** fue similar al de **18c** a **18d**, lo que proporcionó **20a** (92 mg, 91% de **A**).

30 Etapa 2: El procedimiento de **20a** a **20** fue similar al del Ejemplo 15 (131 mg, 21 % de **A**). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=1,88 (d, 3H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,47-2,54 (m, 2H), 2,92 (d, 3H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,95 (d, 1H). LC-MS [M+H]⁺: 457,1.

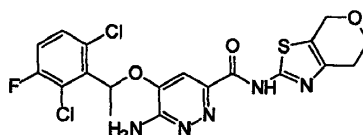
Ejemplo 21: 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il)-N-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carboxamida



Etapa 1: El procedimiento de **19a** a **21a** fue similar al de **19b** a **19c**, lo que proporcionó **21a**, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

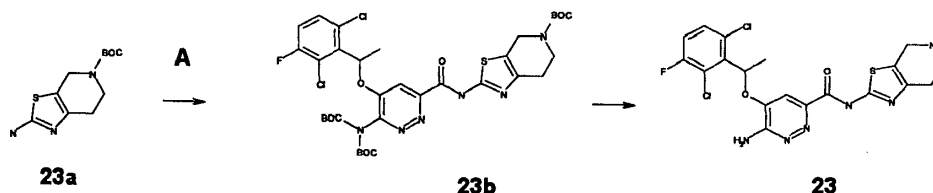
- 5 Etapa 2: El procedimiento de **21a** a **21** fue similar al del Ejemplo **15** (6,8 mg, 4,2% de **39c**). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta=1,82$ (d, 3H), 6,14-6,21 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,41 (s ancho, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437,9.

Ejemplo 22: Síntesis de 6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il)-N-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]1,3-tiazol-2-il)carboxamida - este compuesto no es parte de la invención



- 10 La síntesis fue similar a la del Ejemplo **15** (126 mg, 36% para la etapa final). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta=1,83$ (d, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 6,98-7,12 (m, 3H), 7,46 (t, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 11,69 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484,1.

- 15 Ejemplo 23: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carboxamida - este compuesto no es parte de la invención

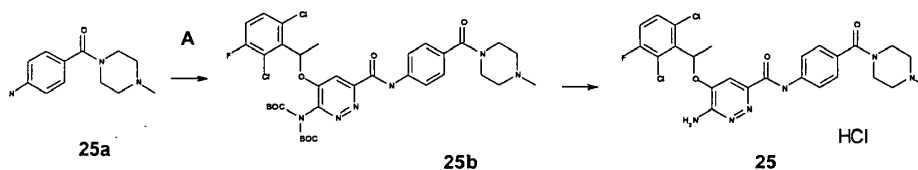


La síntesis fue similar a la del Ejemplo **15** (102 mg, 42% para la etapa final). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta=1,82$ (d, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,18-6,24 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,07 (s ancho, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 482,9.

- 20 Ejemplo 24: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il)-N-(1-(4-piperidil)pirazol-4-il)carboxamida - este compuesto no es parte de la invención

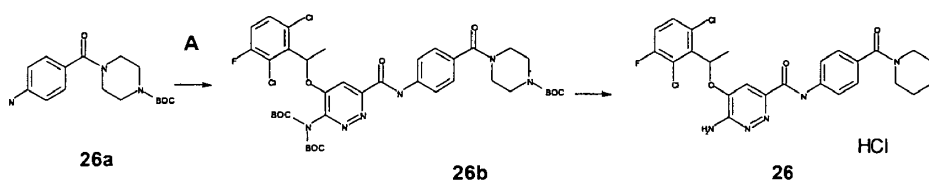
La síntesis fue similar a la del Ejemplo **10** (6,8 mg). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta=1,87$ (d, 3H), 2,14-2,19 (m, 4H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 2H), 4,42-4,50 (m, 1H), 6,28-6,34 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,69 (s ancho, 1H), 9,16-9,18 (m, 1H), 9,39-9,42 (m, 1H), 10,93 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 494,0

Ejemplo 25: {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il)-N-{4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil}carboxamida



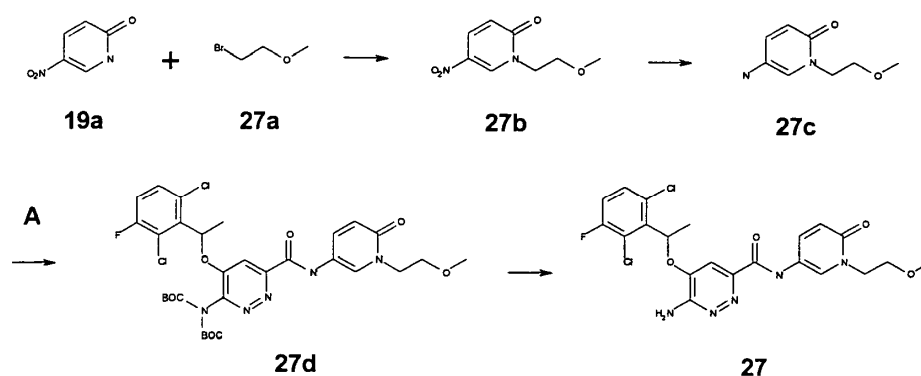
- 30 La síntesis fue similar a la del Ejemplo **15** (102 mg, 42% para la etapa final). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta=1,84$ (d, 3H), 2,78 (d, 3H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 4H), 3,77-3,96 (m, 2H), 6,20-6,27 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,42-7,63 (m, 5H), 7,94 (d, 2H), 10,59 (s ancho, 1H), 10,75 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 547,1.

Ejemplo 26: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(piperazinilcarbonil)fenil]carboxamida



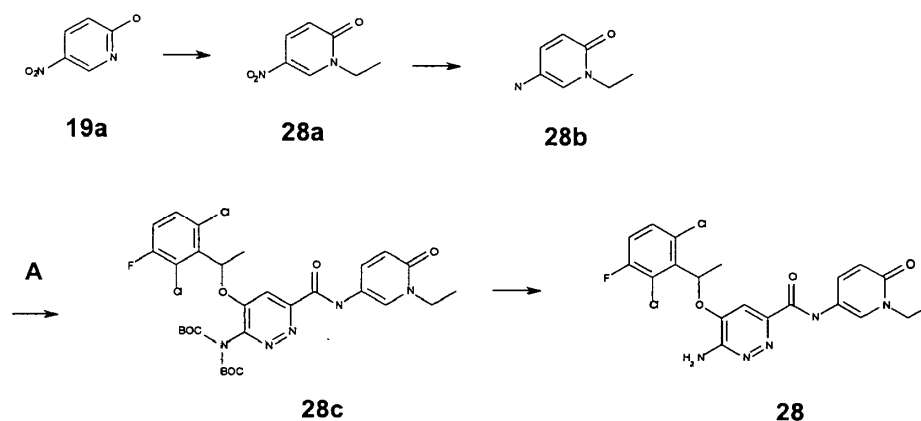
La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 15** (139 mg, 70% de **A**). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=0,85-0,86$ (m, 1H), 1,90 (d, 3H), 2,88 (m, 4H), 3,56 (s ancho, 4H), 5,40 (s, 2H), 6,22-6,29 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 9,89 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 533,0.

Ejemplo 27: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]carboxamida



La síntesis fue similar a la del **Ejemplo 19** (157 mg, 56% de **A**). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=1,89$ (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,10-4,15 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,23-6,27 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 9,39 (s, 1H). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 496,0.

Ejemplo 28: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carboxamida



Etapa 1: Se añadió hidruro de sodio (0,63 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 15,8 mmol) a una disolución del compuesto **19a** (2 g, 14,4 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió yoduro de etilo (2,2 g, 14,4 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el compuesto **28a** (2 g, 60%).

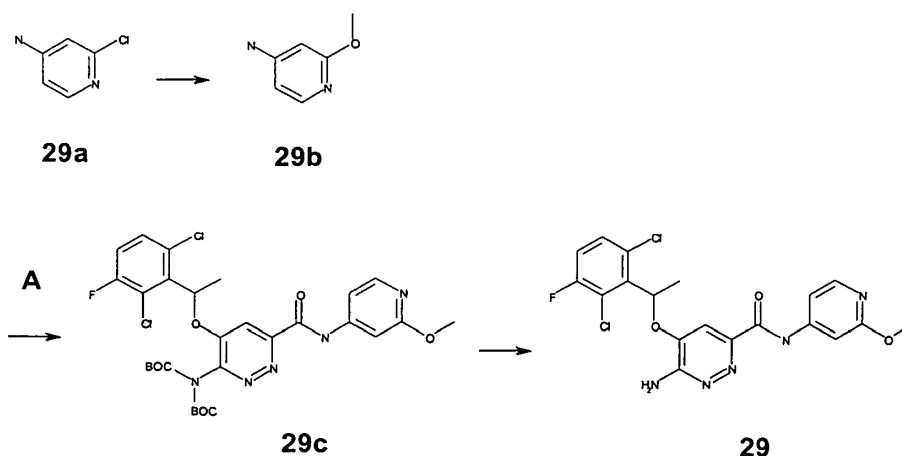
Etapa 2: Una mezcla del compuesto **28a** (5 g, 29,7mmol), Fe (6,7 g, 119 mmol) en AcOH (5 ml), agua (50 ml) y MeOH (50 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto **28b** (2,5 g, 60%).

Etapa 3: A una disolución del compuesto **28b** (1 g, 7,25 mmol) en DMF (30 ml) se añadió HATU (4,13 g, 10,87 mmol) y compuesto **A** (20 mg, 163 mmol), DIEA (3,8 ml, 21,74mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida, el producto bruto se purificó por cromatografía de desarrollo rápido (DCM:MeOH=10:1) para dar el compuesto **28c** (3,2 g, 66%).

5 Etapa 4: A la disolución del compuesto **28c** (2 g, 3 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar **28** (700 mg, 50%). 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ =10,04 (s, 1H), 8,23-8,24 (d, 1H), 7,69-7,73 (dd, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,33-6,37 (d, 1H), 6,15-6,18 (q, 1H), 3,85-3,92 (q, 2H), 1,80-1,82 (d, 3H), 1,17-1,22 (t, 3H). LC-MS $[M+H]^+$: 467,0.

Ejemplo 29: Síntesis de {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(2-metoxi(4-piridil))carboxamida.



10 Etapa 1: Se disolvió 4-amino-2-cloropiridina (15 g, 117 mmol, 1,0 equiv) en 100 ml de THF. Se añadió una disolución de metóxido de sodio en metanol (1,0 M, 234 ml, 234 mmol, 2,0 equiv) y la disolución resultante se llevó a reflujo en un tubo sellado durante 16 horas a 140°C. La mezcla de reacción se vertió en 500 ml de una disolución de bicarbonato de sodio saturada agitada rápidamente. Se añadieron 500 ml de acetato de etilo y se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se decantó, y se concentró a vacío. La cromatografía en SiO₂ (30% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó **29b** como un sólido amarillo (2,1 g, 14%).

15 Etapa 2 - 3: la siguiente síntesis fue similar a la del **Ejemplo 28** (700 mg, 67% para la etapa final). 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ =10,83 (s, 1H), 8,00-8,02 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,35-7,36 (d, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,19-6,21 (q, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,80-1,83 (d, 3H). LC-MS $[M+H]^+$: 453,0.

Ejemplo 30: DATOS BIOLÓGICOS

20 Ensayos bioquímicos para c-Met y ALK

Ensayos de cinasas. Los ensayos se realizaron como se describe en Fabian et al. (2005) Nature Biotechnology, vol. 23, p. 329 y en Karaman et al. (2008) Nature Biotechnology, vol. 26, p. 127.

25 Para la mayoría de los ensayos, cepas del fago T7 marcadas con cinasa se cultivaron en paralelo en bloques de 24 pocillos en un huésped de *E. coli* derivado de la cepa BL21. Los *E. coli* se cultivaron hasta fase logarítmica y se infectaron con fago T7 de una reserva congelada (multiplicidad de infección ~ 0,1) y se incubaron con agitación a 32 °C hasta la lisis (~90 minutos). Los lisados se centrifugaron (6.000 x g) y se filtraron (0,2 mm) para retirar los restos de células. Las cinasas restantes se produjeron en células HEK-293 y se marcaron posteriormente con ADN para la detección por qPCR. Se trataron perlas magnéticas revestidas con estreptavidina con ligandos de molécula pequeña biotinilados durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad para los ensayos de cinasas. Las perlas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05 %, CTT 1 mM) para retirar el ligando no unido y para reducir la unión de fagos no específica. Las reacciones de unión se ensamblaron combinando cinasas, perlas de afinidad con ligando, y compuestos de ensayo en tampón de unión 1x (SeaBlock al 20%, PBS 0,17x, Tween 20 al 0,05%, DTT 6 mM). Los compuestos de ensayo se prepararon como disoluciones madre 40x en 100% de DMSO y se diluyeron directamente en el ensayo. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 384 pocillos en un volumen final de 0,04 ml. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y las perlas de afinidad se lavaron con tampón de lavado (PBS 1x, Tween 20 al 0,05%). Después las perlas se resuspendieron en tampón de elución (PBS 1x, Tween 20 al 0,05 %, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 mM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de cinasa en los eluatos se midió por qPCR.

40 La mayoría de los compuestos proporcionó valores IC₅₀ de <100 nM en el ensayo MET, y algunos compuestos proporcionaron valores IC₅₀ de <100 nM en el ensayo ALK.

Ensayo bioquímico para ron

5 Los compuestos se ensayan en cuanto a actividad bioquímica esencialmente según el siguiente procedimiento. En un volumen de reacción final de 25 μ l, se incuba Ron (h) (5-10 mU) con MOPS 8 mM, pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKSRGDYMTMQIG 250 μ M, Acetato de Mg 10 mM y [γ -³³P-ATP] (actividad específica aprox. 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia por la adición de la mezcla MgATP. Después de una incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por la adición de 5 μ l de una disolución de ácido fosfórico al 3%. Después se colocan 10 μ l de la reacción sobre un filtro filtermat P30 y se lavan tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes del secado y el recuento por escintilación.

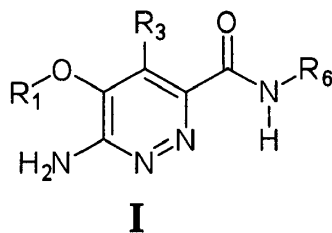
10 Ensayo de fosforilación del receptor de c-Met

15 Se usan células A549 en este ensayo. Las células se siembran a una densidad de 40.000 células/pocillo en el medio de cultivo (RPMI+FBS al 10%) en placas de 24 pocillos y se cultivan durante una noche a 37°C para la unión. Las células se exponen al medio de inanición (RPMI + BSA al 1%). Se añaden diluciones de los compuestos de ensayo a las placas y se incuban a 37°C durante 1 hora. Después se enfrían las células hasta la temperatura ambiente durante 15 min seguido de estimulación con HGF 40 ng/ml durante 15 minutos. Las células se lavan una vez con PBS enfriado en hielo y después se lisan con 110 μ l/pocillo de tampón de lisis (Cell Signaling #9803 + inhibidor de proteasa al 0,2%, Sigma P1860) durante 1 hora a 4°C. Los lisados celulares se transfieren a tubos de microcentrifuga y se centrifugan a 10.000 rpm durante 10 min a 4°C y el HGFR fosforilado se cuantifica mediante el kit de ELISA Human Phospho-HGF R/c-Met (R&D, DYC2480) según las instrucciones del fabricante.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal, hidrato o solvato del mismo; en donde:

5 R_1 es arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 Z^1 independientes;

R_3 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilamino;

R_6 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado, en donde R_6 está opcionalmente sustituido por 1-3 grupos, seleccionados independientemente de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, $-C(O)NR_7R_8$, y Z^1 ; cada uno de los cuales puede estar además opcionalmente sustituido;

10 R_7 y R_8 se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o R_7 y R_8 junto con el nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo;

15 cada Z^1 es halógeno, CN, NO_2 , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)_2OR^{15}$, $NR^{15}R^{16}$, perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 , 1,2-metilendioxi, $C(O)OR^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $OC(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$, $S(O)_2NR^{15}R^{16}$, R^{17} , $C(O)R^{17}$, $NR^{15}C(O)R^{17}$, $S(O)R^{17}$, $S(O)_2R^{17}$, R^{16} , oxo, $C(O)R^{16}$, $C(O)(CH_2)nOH$, $(CH_2)nOR^{15}$, $(CH_2)nC(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}S(O)_2R^{17}$, donde n es independientemente 0-6 inclusive;

cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R^{16} es independientemente hidrógeno, alqueno, alquino, cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

20 cada R^{17} es independientemente cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, heterociclilo o heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_6 es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde R_6 está sustituido por alquilo, alcoxi, o $-C(O)NR_7R_8$.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_6 es arilo sustituido, en donde R_6 está sustituido por $-C(O)NR_7R_8$.

25 4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R_6 es heteroarilo sustituido, en donde R_6 está sustituido por alcoxi o $-C(O)NR_7R_8$.

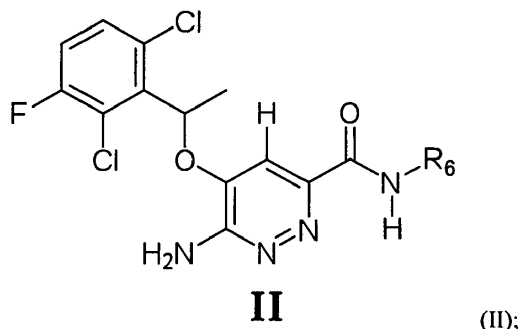
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_6 es heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es arilalquilo opcionalmente sustituido con 1-4 Z^1 independientes.

30 7. El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada Z^1 es independientemente halógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_3 es H.

9. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula II:



o una sal, hidrato o solvato del mismo; en donde:

5 R_6 es opcionalmente arilo sustituido, heteroarilo sustituido, o heterociclilo parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, en donde R_6 está opcionalmente sustituido por alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, hidroxialquilo, o -C(O)NR₇R₈; y

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente cada uno de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o R_7 y R_8 junto con el nitrógeno forman un heterociclilo o heteroarilo;

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes:

- 10 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-6-morfolin-4-il-piridin-3-il-carboxamida (**1**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metilpirazol-4-il)carboxamida (**3**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(pirrolidinilcarbonil)fenil]carboxamida (**5**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(N-metilcarbamoil)fenil]carboxamida (**6**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-metoxi(3-piridil)carboxamida (**7**);
 15 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[6-(N-metilcarbamoil)(3-piridil)]carboxamida (**8**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-hidroxietil)pirazol-4-il]carboxamida (**9**);
 N-(1-(2H-3,4,5,6-tetrahidropiran-4-il)pirazol-4-il){6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}carboxamida (**10**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-metoxifenil)carboxamida (**15**);
 20 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4-morfolin-4-ilfenil)carboxamida (**16**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-benzamida (**17**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(2-morfolin-4-iletexi)fenil]carboxamida (**18**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida (**19**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)carboxamida (**21**);
 25 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]1,3-tiazol-2-il)carboxamida (**22**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carboxamida (**23**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-(4-piperidil)pirazol-4-il)carboxamida (**24**);
 30 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-[(4-metilpiperazinil)carbonil]fenil]carboxamida (**25**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[4-(piperazinilcarbonil)fenil]carboxamida (**26**);
 {6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-[1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]carboxamida (**27**);

{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)carboxamida (**28**); y
{6-amino-5-[(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi]piridazin-3-il}-N-(2-metoxi(4-piridil)carboxamida (**29**).

11. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto.
- 5 12. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto.
13. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es mediada por el c-met, ron, o ALK o proteínas de fusión.
14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en donde las proteínas de fusión se seleccionan de cinasas EML4-ALK y NPM-ALK.
- 10 15. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad es cáncer o una enfermedad proliferativa, o en donde la enfermedad es cánceres de pulmón, colon, mama, próstata, hígado, páncreas, cerebro, riñón, ovarios, estómago, piel y huesos, cáncer gástrico, de mama, pancreático, glioma, linfoma, neuroblastoma y carcinoma hepatocelular, carcinoma renal papilar, o carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.